文章编号:1000-5404(2009)16-1539-03

论著

内镜黏膜下剥离术治疗结直肠扁平癌前期病变和黏膜内癌的临床价值

钟芸诗,姚礼庆,周平红,陈世耀,徐美东,马丽黎,王 萍,王红美 (复旦大学附属中山医院内镜中心,复旦大学内镜诊疗研究所,上海 200032)

摘 要:目的 评价内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)治疗结直肠扁平癌前期病变和黏膜内癌的临床价值。**方法** 收集2006年11月至2009年2月,于复旦大学附属中山医院内镜中心行ESD术的35例术前活检病理证实结直肠重度不典型增生和黏膜内癌患者资料,评价ESD手术的安全性和疗效。**结果** 35例患者包括重度不典型增生21例,黏膜内癌14例;其中男性21例,女性14例,年龄23~87(62±12)岁。低位直肠(据肛缘7 cm以下)病变14例,中高位直肠7例,乙状结肠4例,肝区病变5例和盲升结肠病变5例。病灶直径2.0~8.5(2.4±2.3)cm。患者均顺利完成了内镜切除手术,手术时间15~114(中位数38)min,出血量5~400(中位数32)ml。其中术中穿孔3例,术中出血7例,术后迟发性出血3例,通过保守治疗好转。35例患者均接受了随访,随访时间3~23(11±5)个月,无复发病例。**结论** ESD治疗较大的、扁平的结直肠癌前期病变和黏膜内癌具有较好的疗效和安全性,值得推广应用。

关键词: 结直肠;内镜黏膜下剥离术;癌前期病变;黏膜内癌
中图法分类号: R574;R730.56;R735.3 **文献标识码:** A

Endoscopic submucosal dissection for flat colorectal precancer or cancer in-situ lesions

ZHONG Yun-shi, YAO Li-qing, ZHOU Ping-hong, CHEN Shi-yao, XU Mei-dong, MA Li-li, WANG Ping, WANG Hong-mei (Endoscopic Center, Zhongshan Hospital, Endoscopic Research Institute, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Abstract: Objective To assess the value of endoscopic submucosal dissection (ESD) for flat colorectal precancer or cancer in-situ lesions. **Methods** ESD was performed in 35 patients [male: 21, 60%; age: 23-87 (62±12) years old] with flat colorectal precancer or cancer in-situ lesions from Nov, 2006 to Feb, 2009. Complications and relapse rate were analyzed. **Results** There were 21 cases of precancer and 14 cases of cancer in-situ lesions. In these patients, lower rectal lesions (lower than 7 cm from anal) were found in 14 cases, upper rectal lesions in 7 cases, lesions of the sigmoid colon in 4 cases, lesions of the liver flex in 5 cases, and lesions of the cecum and ascending colon in 5 cases, respectively. All the patients underwent ESD successfully. The median operative time was 38 (15-114) min and median blood loss was 32 (5-400) ml. Mean diameter of the lesions was [2.0-8.5 (2.4±2.3)] cm. The main complications included perforation in 3 cases, intraoperative bleeding in 7 cases, and delayed bleeding in 3 cases. A follow-up for 3-23 (11±5) months found no recurrence in all cases. **Conclusion** ESD is an effective, safe, minimal invasive method for the treatment of flat colorectal precancer or cancer in-situ lesions.

Key words: colorectum; endoscopic submucosal dissection; precancer lesion; cancer in-situ

结直肠腺瘤性息肉是一种癌前期病变。对有蒂的息肉给予圈套电切,可获得满意的疗效,但对于较大的扁平病灶,尤其是活检病理证实重度不典型增生或癌变的病灶,临床处理有一定难度。内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)的出现为治疗此类疾病提供了可能。我院自2006年至今已开展各类ESD手术800余例,其中结直肠疾病ESD手术245例,是国内开展最早、完成同类手术最多的单位之一[1]。现就ESD治疗结直肠扁平癌前期病变和黏膜内癌的临床价值作一评价。

基金项目: 卫生部临床重点学科项目(2007-2009);2007年上海市科委重大项目(07DZ19505)
Supported by the Key Clinical Project of Ministry of Public Health of China (2007-2009) and the Major Project of the Commission of Science and Technology of Shanghai in 2007 (07DZ19505)
作者简介: 钟芸诗,男,上海市人,硕士,主治医师,主要从事结直肠癌方面的研究,发表论文20篇。电话:(021)64041990-2537, E-mail: zhongamy2002@126.com
通信作者: 姚礼庆,E-mail: yao.liqing@zs-hospital.sh.cn
收稿日期: 2009-03-27;**修回日期:** 2009-04-29

1 资料与方法

1.1 临床资料

2006年11月至2009年2月,复旦大学附属中山医院内镜中心共行结直肠疾病ESD手术245例,其中黏膜层来源病变156例,包括重度不典型增生21例,黏膜内癌14例,共35例患者纳入研究。其中男性21例,女性14例,年龄23~87(62±

12)岁。其中低位直肠(据肛缘 7 cm 以下)病变 14 例,中高位直肠 7 例,乙状结肠 4 例,肝区病变 5 例和盲升结肠病变 5 例。病灶直径 2.0 ~ 8.5(2.4 ± 2.3)cm。

1.2 手术设备和器械

内镜及相关器械均为日本奥林巴斯公司产品,包括 Olympus Evis 260 电子肠镜系统、超声内镜(EU-M30)、超声微探头(UM-2R,12 MHz)和 UM-3R(20 MHz)、透明帽(MH-597)、IT 刀(insulation-tipped knife)、钩形电刀(hooking knife)、电切机(ERBE ICC-200)和止血夹(HX-110UR 2.8 mm)。

1.3 手术方法

患者术前均有活检病理提示重度不典型增生或癌变,术前准备与普通肠镜前准备相同,染色内镜了解腺管开口类型、超声内镜明确解剖层次。应用针形切开刀于病灶边缘0.5 ~ 1.0 cm 进行电凝标记。黏膜下注射:注射液体采用含靛胭脂和肾上腺素的生理盐水。于病灶边缘标记点外侧进行多点黏膜下注射,自口侧向肛侧,每点约 2 ml,可以重复注射直至病灶明显抬起。若病变侵犯到黏膜下层,则注射生理盐水后不会明显抬起,应停止 ESD 术选择手术治疗;切开病变外侧缘黏膜:应用针形切开刀沿病灶边缘标记点切开结直肠黏膜;剥离病变:应用钩形电刀或 IT 刀于病灶下方对黏膜下层进行剥离;剥离中反复黏膜下注射,始终保持剥离层次在黏膜下层;剥离中通过拉镜或旋镜沿病变基底切线方向进行剥离。对于低位直肠病变,往往需要倒镜进行剥离。创面处理:切除病灶后对于创面可见的小血管应用氩离子血浆凝固术(argon plasma coagulation, APC)凝固治疗,必要时应用金属夹缝合创面。

术后给予禁食、常规的预防感染和止血补液处理,待排气后开始进食,对于术中有穿孔,内镜下金属夹缝合的患者可适当延长禁食的时间。要强调预防感染治疗的重要性,由于直肠内细菌含量较高,ESD 术后裸露的创面较大,易继发感染,故需要给予针对革兰阴性菌的抗生素预防感染。直肠内给予肛入黏膜保护剂(如复方角菜酯栓等)对于促进伤口的愈合有一定的帮助。术后标本常规送病理检查。术后 1 个月内每 2 周来院行内镜检查创面,6 个月内每月来院复查直肠指检和胸片、B 超等排除复发或转移。以后每半年随访 1 次肠镜。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 11.0 统计软件,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验。

2 结果

2.1 ESD 手术情况

具体 ESD 手术过程及术后病理学观察见图 1。35 例患者均顺利完成内镜切除手术,手术时间 15 ~ 114(中位数 38)min,出血量 5 ~ 400(中位数 32)ml。其中术中穿孔 3 例,通过金属夹夹闭穿孔和术后禁食等保守治疗后好转;术中出血 7 例,通过氩气刀电凝、金属夹夹闭等方法好转。有 3 例患者出现延迟性出血,分别发生于术后 5、11 d 和 17 d,通过再次内镜检查,金属夹夹闭出血点后好转。术后病理提示重度不典型增生 21 例,黏膜内癌 14 例,无突破黏膜下层病例。1 例黏膜内癌患者选择进一步手术治疗,术后病理未发现肿瘤残留。

2.2 随访

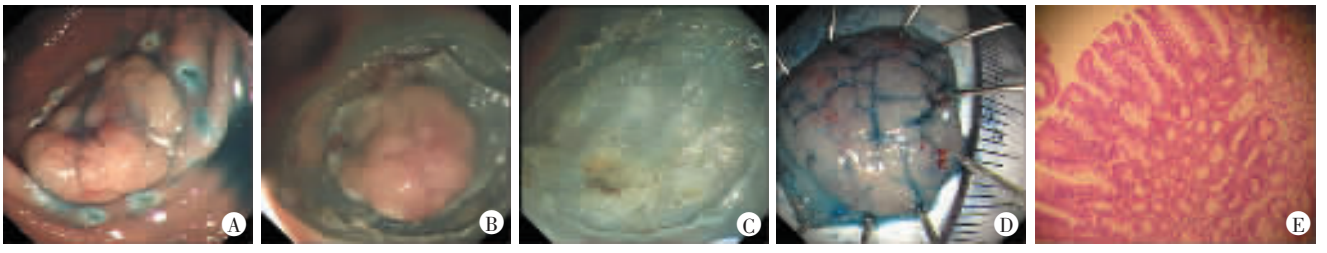
35 例患者均接受了随访,随访时间 3 ~ 23(11 ± 5)个月,无复发病例。

3 讨论

镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)最早是由 1973 年 Deyhle 等[2]首先报道的黏膜下注射生理盐水切除结肠无蒂息肉的方法发展而来的。1984 年多田正弘等首次将该技术用于诊治早期胃癌,并将之命名为"剥离活检术(strip biopsy)",又称"内镜黏膜切除术"[3]。但 EMR 切除病变的局限性和不完整性,促使人们去思考更新的技术去剥离更大、更完整地组织。1994 年 Takekoshi 等[4]发明了尖端带有陶瓷绝缘头的新型电刀(insulated - tip knife, IT 刀),1999 年日本专家 Gotoda 等[5]首先报道了使用 IT 刀进行病变的完整切除,即内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)。2006 年,我们率先在国内开展了 ESD 手术,至今已完成了 800 余例,是国内开展最早、完成同类手术最多的单位之一。

ESD 的主要适应证是 > 2 cm 的巨大平坦腺瘤和 T_{is} 期病变。对于腺瘤性息肉或 T_{is} 期病变(上皮内高级别瘤变),由于没有淋巴转移的可能[6],ESD 治疗能达到根治的目的,无须再次行开腹根治手术。对于此类患者,术后 1、3 个月和半年各随访 1 次,观察伤口愈合情况和有无复发[7]。本组 14 例黏膜内癌,经过随访,无转移复发。

对于 T_1 期病变,即术后病理提示肿瘤侵犯至黏膜下层的病变,是否需要在 ESD 术后加作根治性手术,存在一定的争议。文献[8]报道 T_1 期直肠癌区域淋巴结转移的发生率分别为 15% ~ 25%。近期 1 份来自于美国 MSKCC(MemorialSloan-Kettering Cancer Centre)的研究显示,采取根治性切除术治疗的 T_1 期直肠



A:标记切除范围;B:切开边缘;C:切除后创面;D:切除的标本;E:术后病理示绒毛状管状腺瘤,重度不典型增生(HE × 100)

图 1 直肠距肛缘 15 cm 扁平息肉(3 cm × 3.5 cm)ESD 手术过程及术后病理学观察

癌中,淋巴结转移的发生率达 29%,其中 30% 为微小转移灶(淋巴结大小 < 1 mm)。而这些淋巴结在常规的病理检查中无法发现[9]。近期发表的几项研究[8-10],每项至少包括 50 例患者,结果中最令人失望的是单纯局部切除术的局部失败率高(T_1 期的局部失败率为 4% ~18%)[10]。尽管肿瘤的生物学表现无疑是一个重要因素,但有报道发现甚至在有良好组织学表现的 T_1 期癌中也存在着较高的局部失败率。虽然局部切除术后复发率高,但大多数研究中 T_1 期直肠癌局部切除术后 5 年生存率的结果都较好。然而这个数据可能并不可靠,因为许多研究没有进行有效的长期随访,而且局部切除术后 10 年或更长时间仍然可能发生癌相关的死亡。来自 MSKCC 的一项报道(文献中最大宗的病例数,随访时间最长)揭示 28% 的癌相关死亡是在局部切除术后 5 年以后发生的。T_1 期患者局部切除术后的 5 年生存率为 92%,但 10 年生存率降至 74%。该数据表明 5 年可能并非是证明长期治愈效果的一个适当时间指标[11]。

从操作技术本身而言,ESD 是一种安全的技术,但需要操作医师丰富的消化内镜和外科经验。其并发症发生率为 10% ~30%[12],主要包括出血和穿孔等。本研究报告的总并发症发生率 37.2%,其中术中穿孔 3 例(8.6%)、术中出血 7 例(20%)、延迟性出血 3 例(8.6%),分别发生于术后 5、11 d 和 17 d,通过再次内镜检查,金属夹夹闭出血点后好转。

术中出血是导致 ESD 手术失败的主要原因,其发生率约 7%[13]。术中一旦发生出血,尽管可以随时应用电凝、氩气刀、金属铗以及热活检钳处理出血点和暴露的小血管[14],但是止血过程往往要耗费很长时间,而且影响内镜视野,盲目止血过程中也很容易发生穿孔。出血量较大时,有时不得不中止 ESD 手术。因此 ESD 手术中必须有意识地预防出血的发生。

术后迟发性出血多发生在术后 2 周以内,发生率为 3% ~4%。术后对创面的正确处理对于预防迟发性出血有一定的帮助。Choi 等[15]报道了术后常规应用金属夹夹闭创面或肉眼可见的血管可预防术后出血,而 Takizawa 等[16]回顾性分析了 2000 - 2004 年行 ESD 的患者 968 例,术后应用热活检钳预防性处理溃疡面血管,迟发性出血率 5.8%,明显低于对照组。

ESD 过程中穿孔的发生率约 4%[17],对于低位直肠病变 ESD 过程中出现的穿孔,肠腔内高压力的气体会进入后腹膜间隙,临床可以出现后腹膜气肿、纵隔气肿、气胸、阴囊气肿和皮下气肿。由于术前进行过肠道准备,内镜治疗中发生的穿孔一般较小,只要术中及时发现,应用金属夹夹闭缝合均能治愈[18],应该指出的是,术后出现腹部局限性压痛和腹腔游离气体不是外科手术指征,随访观察中只要腹痛无加剧、腹肌无紧张、可以继续随访观察而不需要外科手术[7]。

总之,ESD 作为一项新兴的技术,对治疗较大的、扁平的结直肠癌前期病变和黏膜内癌具有较好的疗效和安全性,值得推广应用。

参考文献:

[1] 周平红, 徐美东, 陈巍峰, 等. 内镜黏膜下剥离术治疗直肠病变[J]. 中华消化内镜杂志, 2007, 24(1): 4 - 7.

[2] Deyhle P, Largiader F, Jenny S, *et al*. A method for endoscopic electroresection of sessile colonic polyps[J]. Endoscopy, 1973, 5(1): 38 - 40.

[3] Tada M, Shimada M, Murakami F, *et al*. Development of the strip-off biopsy[J]. Gastroenterol Endosc, 1984, 26(6): 833 - 839.

[4] 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.

[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]. Gastrointest Endosc, 1999, 50(4): 560 - 563.

[6] Bentrem D J, Okabe S, Wong W D, *et al*. T1 adenocarcinoma of the rectum: transanal excision or radical surgery? [J]. Ann Surg, 2005, 242(4): 472 - 479.

[7] 周平红, 姚礼庆, 陈巍峰, 等. 结直肠腺瘤性息肉和早期癌的内镜治疗[J]. 中华外科杂志, 2008,46(18): 1386 - 1389.

[8] Zhao D B, Wu Y K, Shao Y F, *et al*. Prognostic factors for 5-year survival after local excision of rectal cancer[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(10): 1242 - 1245.

[9] Landmann R G, Wong W D, Hoepfl J, *et al*. Limitations of early rectal cancer nodal staging may explain failure after local excision[J]. Dis Colon Rectum, 2007, 50(10): 1520 - 1525.

[10] Hahnloser D, Wolff B G, Larson D W, *et al*. Immediate radical resection after local excision of rectal cancer: an oncologic compromise? [J]. Dis Colon Rectum, 2005, 48(3): 429 - 437.

[11] Rengan R, Paty P, Wong W D, *et al*. Distal cT2N0 rectal cancer: is there an alternative to abdominoperineal resection? [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(22): 4905 - 4912.

[12] Yamamoto H. Technology insight: endoscopic submucosal dissection of gastrointestinal neoplasms[J]. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol, 2007, 4(9): 511 - 520.

[13] Kakushima N, Fujishiro M. Endoscopic submucosal dissection for gastrointestinal neoplasms [J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(19): 2962 - 2967.

[14] Fijishiro M, Yahagi N, Kakushima N, *et al*. Management of bleeding concerning endoscopic submucosal dissection with the flex knife for stomach neoplasm[J]. Dig Endosc, 2006, 18(Suppl 1): S119 - S122.

[15] Choi K D, Jung H Y, Lee G H, *et al*. Application of metal hemoclips for closure of endoscopic mucosal resection-induced ulcers of the stomach to prevent delayed bleeding[J]. Surg Endosc, 2008, 22(8): 1882 - 1886.

[16] Takizawa K, Oda I, Gotoda T, *et al*. Routine coagulation of visible vessels may prevent delayed bleeding after endoscopic submucosal dissection-an analysis of risk factors[J]. Endoscopy, 2008, 40(2): 179 - 183.

[17] Gotoda T, Yamamoto H, Soetikno R M. Endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer[J]. J Gastroenterol, 2006, 41(10): 929 - 942.

[18] Fujishiro M, Yahagi N, Kakushima N, *et al*. Successful nonsurgical management of perforation complicating endoscopic submucosal dissection of gastrointestinal epithelial neoplasms[J]. Endoscopy, 2006, 38(10): 1001 - 1006.

(编辑　龙　亮)