

· 论著 ·

内镜黏膜下剥离术在早期大肠癌及癌前病变治疗中的价值

吴露 周巍 邓云超 杨冬梅 吴练练 魏肖 蒋泽营 于皆平 于红刚

【摘要】目的 探讨内镜黏膜下剥离术(ESD)治疗大肠早期癌及癌前病变的安全性、有效性。**方法** 回顾性分析 2016 年 12 月至 2017 年 6 月在武汉大学人民医院接受 ESD 治疗的 108 例大肠早期癌及癌前病变患者的临床资料,分析病灶特征、术后病理特征、术中与术后并发症、术后随访等情况。**结果** 108 例患者均顺利完成 ESD 治疗,中位手术时间为 45 min。术中穿孔 3 例(2.8%),术后无迟发性穿孔,术后迟发性出血 3 例(2.8%)。术后病理提示管状腺瘤 41 例(38.0%)、绒毛状腺瘤 4 例(3.7%)、绒毛状管状腺瘤 39 例(36.1%),其中伴有低级别上皮内瘤变 41 例(38.0%)、伴有高级别上皮内瘤变 16 例(14.8%);腺癌 19 例(17.6%),包括高分化 11 例、中分化 5 例、低分化 3 例;其他病理类型 5 例(4.6%)。病灶均为完整切除,其中整块切除 100 例(92.3%)。术后平均随访时间为 8.1 个月,在此期间未发现复发病例。**结论** ESD 治疗早期大肠癌及癌前病变是安全、有效的。完善术前评估,加强手术技能,分析术后病理特征及定期随访是提高 ESD 治疗质量的重要保障。

【关键词】 结直肠肿瘤; 风险评估; 内镜黏膜下剥离术

Therapeutic value of endoscopic submucosal dissection for early stage colorectal cancer and precancerous lesions Wu Lu, Zhou Wei, Deng Yunchao, Yang Dongmei, Wu Lianlian, Wei Xiao, Jiang Zeying, Yu Jieping, Yu Honggang. Department of Gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 435560, China

Corresponding author: Yu Honggang, Email: yhg_rmhwh@163.com

【Abstract】Objective To investigate the safety and efficacy of endoscopic submucosal dissection (ESD) for early stage colorectal cancer and precancerous lesions. **Methods** Clinical data of 108 patients who received ESD for early stage colorectal cancer and precancerous lesions from December 2016 to June 2017 in Renmin Hospital of Wuhan University were analyzed. The lesion characteristics, postoperative pathological features, intraoperative and postoperative complications and postoperative follow-up outcomes were analyzed. **Results** The 108 patients all underwent ESD successfully with median operation time of 45 min. The rate of intraoperative perforation and postoperative delayed bleeding was 2.8% (3/108) and 2.8% (3/108), respectively. No postoperative delayed perforation occurred. Postoperative pathology showed that there were 41 cases (38.0%) of tubular adenoma, 4 (3.7%) villous adenoma, 39 (36.1%) villous tubular adenoma [including 41 (38.0%) low-grade intraepithelial neoplasia and 16 (14.8%) high-grade intraepithelial neoplasia], 19 (17.6%) adenocarcinoma, and 5 (4.6%) other types. Among the 19 cases of adenocarcinoma, there were 11 cases of well-differentiated, 5 median-differentiated and 3 low-differentiated. The complete resection rate was 100.0% and the en bloc resection rate was 92.3% (100/108). The mean follow-up time was 8.1 months, and no recurrence was found during this period. **Conclusion** ESD is safe and effective in the treatment of early stage colorectal lesions. It is important to improve preoperative assessment, strengthen surgical skills, analyze postoperative pathological features and regularly follow up to guarantee the treatment quality of ESD.

【Key words】 Colorectal neoplasms; Risk assessment; Endoscopic submucosal dissection

DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2018.09.002

作者单位:435560 武汉,武汉大学人民医院消化内科

通信作者:于红刚,Email:yhg_rmhwh@163.com

大肠癌是全球最常见的三大癌症之一,也是第四大癌症死因,严重威胁人类的健康^[1]。因此大肠早期病变的发现与治疗对减少患者死亡率至关重要。近年来,随着内镜治疗技术的不断发展,内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)及内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)已广泛用于消化道大部分病变的治疗^[2]。对于大面积肿瘤病变,EMR 只能分块切除,存在病变切除不完整且容易局部复发等问题,而 ESD 则能够一次性完整切除消化道大面积的病变组织,能够极大地降低局部复发率^[3-4]。目前 ESD 已被认为是肠道早期癌以及癌前病变的首选治疗方法之一,且大肠 ESD 已得到国内外广泛认可。本研究回顾性分析 2016 年 12 月到 2017 年 6 月在武汉大学人民医院消化内镜中心接受 ESD 治疗的 108 例大肠早期病变患者的临床资料,探讨 ESD 在早期肠癌及癌前病变治疗中的安全性、有效性,从而为提高 ESD 治疗质量提供可靠的理论依据。

资料与方法

1.临床资料:收集 2016 年 12 月至 2017 年 6 月在我院行 ESD 治疗的早期肠黏膜病变患者 108 例,其中男 68 例、女 40 例,年龄 14~83 岁,平均 58.1 岁。患者均在术前签署知情同意书,并完善临床常规检查,包括血常规、凝血功能、心电图等。

2.手术器械:包括 Fujinon E-590ZW/M 型放大变焦肠镜,ERBE ICC-200 高频电切装置,FD-IU-1 热活检钳,NM-4L-1 注射针,D-201-11804 透明帽,Dual 刀,IT 刀,圈套器,止血钳,钛夹,CO₂ 气泵,注水泵,南京微创公司 0.2%靛胭脂染色剂及和谐夹。

3.ESD 操作方法:(1)标记:应用氩离子凝固术(APC)装置于病变 5~10 mm 处进行电凝标记。(2)黏膜下注射:在病变边缘标记外侧行多点黏膜下注射,注射液为生理盐水加肾上腺素、靛胭脂或亚甲蓝等混合液。可重复注射至病灶抬起。(3)切开病变周围黏膜:应用一次性黏膜切开刀(Dual 刀)沿病灶标记外缘切开黏膜,切开顺序一般是从病灶远侧端先开始。(4)黏膜下剥离:应用 IT 刀或 Dual 刀或联合使用于病灶下方黏膜下层进行剥离。(5)创面处理:完全切除病灶后,应用高频治疗钳、氩气或金属钛夹等处理创面出血点(图 1)。

4.标本处理:将标本用生理盐水冲洗干净,展平并用细针固定于固定板上,测量记录病变大小,再

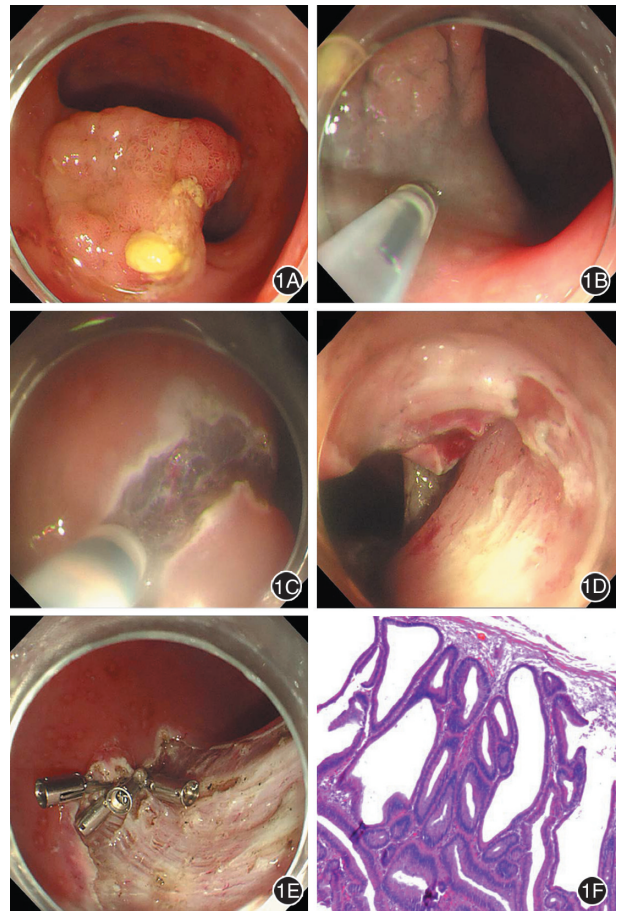


图 1 患者男,52 岁,直肠肿物行内镜黏膜下剥离术 1A:镜下可见大小约 3.5 cm×4.0 cm 宽基隆起;1B:黏膜下注射抬高病灶;1C:切开病变外侧缘黏膜,剥离病灶;1D:病灶完全剥离后的创面;1E:创面处理;1F:术后病理诊断为管状腺瘤 HE×100

用 4%多聚甲醛浸泡后送检。

5.术后处理:术后禁食 1~2 d,给予常规补液、止血、抗感染等治疗,监测患者生命体征,观察有无呕血、黑便、胸闷、腹痛、腹胀及皮下气肿等症状。如无异常则可流质饮食并逐渐恢复正常饮食。

6.随访:患者术后第 1、3、6、12 个月复查肠镜,观察术后创面愈合情况及有无复发或残留。若无复发,此后每年复查 1 次肠镜。若有复发,治疗方法则依具体情况而定。

7.统计学分析:应用 SPSS 24.0 软件进行分析,计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用秩和检验,计数资料用样本数、百分率表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.病灶特征:108 例患者中,病灶位于盲肠 14 例

(13.0%), 升结肠 9 例 (8.3%), 横结肠 3 例 (2.8%), 降结肠 5 例 (4.6%), 乙状结肠 25 例 (23.1%), 直肠 52 例 (48.1%)。病灶分布以直肠及乙状结肠居多, 盲肠及升结肠次之, 横结肠及降结肠最少。病灶的长径为 0.5~9.0 cm, 中位长径 1.5 (1.2, 2.5) cm。病灶面积为 0.2~54.0 cm², 中位面积 2.3 (1.0, 5.0) cm²。不同部位病灶长径及面积比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 详见表 1。

2. 手术情况: 108 例患者均在气管插管静脉麻醉下顺利完成 ESD, 病灶切除时间 13~282 min, 中位数 45 min。对比不同部位病灶的手术时间差异无统计学意义 ($P>0.05$)。不同深度病灶的手术时间分别为黏膜层 15~279 min, 中位时间 71 (50, 171) min, 黏膜下层 13~282 min, 中位时间 42 (24, 61) min, 二者差异也无统计学意义 ($P>0.05$)。

3. 并发症: 术中患者均有出血, 使用高频治疗钳、氩气刀、钛夹等在内镜下成功止血。病灶切除创面后的止血措施包括钛夹、高频治疗钳、氩气刀等。术中穿孔者 3 例 (2.8%), 均及时发现并用止血夹夹闭, 未发生气腹、腹腔感染等严重并发症。术后发生延迟性出血 3 例 (2.8%), 分别发生在术后 24 h 内, 术后 2 d 以及术后 5 d, 均表现为血便。有 2 例 (1.9%) 患者术后 5 h 出现发热等症状, 给予抗炎、补液治疗后好转。

4. 术后情况及病理结果: 108 例病灶均为完整切除, 其中整块切除 100 例 (92.3%)。有 3 例在剥离过程中发现病灶与周围组织有浸润迹象, 无法剥离, 用氩气刀处理创面后转外科手术治疗。病灶局限于黏膜层 105 例 (97.2%), 累及黏膜下层 3 例 (2.8%)。术后病理诊断管状腺瘤 41 例 (38.0%), 绒毛状腺瘤 4 例 (3.7%), 绒毛状管状腺瘤 39 例 (36.1%), 其中伴有低级别上皮内瘤变 41 例 (38.0%), 伴有高级别上皮内瘤变 16 例 (14.8%); 腺癌 19 例 (17.6%), 包括高分化 11 例, 中分化 5 例, 低分化 3 例, 其中有 3 例

腺癌浸润至黏膜下层, 因累及基底部切缘追加外科手术 (2 例为中分化癌, 1 例为低分化癌; 3 例均无切缘累及、非整块切除, 无脉管或神经侵犯); 其他病理类型 5 例 (4.6%)。患者术后随访时间 6~13 个月, 平均 8.1 个月, 期间未见患者病灶复发。

讨 论

随着内镜诊疗技术及治疗器械的不断发展和优化, ESD 在治疗早期大肠癌及癌前病变中的应用已逐步得到广泛认可^[5]。由于大肠具有管壁薄, 易弯曲及位置不固定等特点, 相比胃、食管 ESD 而言, 大肠 ESD 治疗难度更大, 穿孔风险更高, 技术要求更严格^[6-7]。因此如何对病灶部位、大小、深度等因素进行分析, 从而选择合理的治疗方式以及处理术后并发症等, 均需进一步研究。

本研究中 108 例病灶分布最多的为直肠, 其他依次为乙状结肠、盲肠、升结肠、降结肠和横结肠。对比不同部位病灶的大小及面积发现, 各部位之间差异无统计学意义, 而且不同部位的病灶手术时间差异也无统计学意义。分析原因, 可能是因为病灶大小、手术时间不仅与部位相关, 与病变性质、患者或操作者的状态等综合因素均有关。

ESD 最常见的并发症是穿孔和出血, 两者均可急性或延迟发生^[8]。术中穿孔发生率受病灶的大小、形态、位置和手术时间等多种因素影响^[9-10]。多数术中穿孔范围较小且易被发现, 只要手术医师具备良好的知识基础和治疗经验, 应用止血夹即能夹闭穿孔。本研究中有 3 例 (2.8%) 发生术中穿孔, 均在镜下及时发现并用止血夹夹闭, 未见其他并发症 (如气腹、腹腔感染等)。术后延迟性穿孔的发生率相对较小, 本研究中无一例发生, 而一旦发生则需紧急手术^[11]。出血是 ESD 的另一个常见并发症, 大多数术中出血可应用止血器械进行控制^[12]。只要术前做好预防和评估, 术中处理得当, 就能减

表 1 不同部位大肠早期癌及癌前病变的病灶长径、面积及手术时间比较

| 部位 | 例数 | 病灶长径 (cm) | | 病灶面积 (cm ²) | | 手术时间 (min) | |
|------|----|-----------|---------------------|-------------------------|---------------------|------------|---------------------|
| | | 范围 | $M(P_{25}, P_{75})$ | 范围 | $M(P_{25}, P_{75})$ | 范围 | $M(P_{25}, P_{75})$ |
| 盲肠 | 14 | 1.0~6.0 | 1.8(1.2, 3.0) | 0.5~24.8 | 2.0(1.0, 6.0) | 13~187 | 42(25, 75) |
| 升结肠 | 9 | 0.8~2.8 | 1.5(1.3, 2.5) | 0.5~4.2 | 2.3(1.3, 3.1) | 15~106 | 30(24, 72) |
| 横结肠 | 3 | 0.5~2.5 | 2.5 | 0.2~5.0 | 5.0 | 39~87 | 65 |
| 降结肠 | 5 | 0.6~2.5 | 1.0(0.8, 2.0) | 0.3~5.0 | 1.0(0.7, 3.6) | 26~72 | 64(32, 71) |
| 乙状结肠 | 25 | 0.6~5.0 | 2.0(1.5, 2.5) | 0.4~20.0 | 2.3(1.5, 5.0) | 14~279 | 51(27, 68) |
| 直肠 | 52 | 0.5~9.0 | 1.5(1.2, 2.5) | 0.2~54.0 | 2.1(1.1, 6.8) | 14~282 | 44(28, 54) |

少出血的发生,并可避免因盲目止血而导致的穿孔^[13]。本研究中几乎所有患者都出现术中出血,根据出血量多少术者采用内镜下喷洒药物、热活检钳钳夹、电凝、止血夹夹闭等不同止血措施,在内镜下成功止血。由于粪便对直肠黏膜的刺激时间较结肠更长,并且直肠部位的血管更为丰富,因此位于直肠的病灶在 ESD 术后发生延迟性出血的概率更高。本研究中 3 例(2.8%)患者在术后发生延迟性出血,且该 3 例患者的病灶均位于直肠,这与国外的研究报道结肠 ESD 术后延迟性出血的发生率为 0.5%~9.5%的结果相符^[14-15]。

术后病理是判断病变完整切除及制定后续治疗方案与随访的重要依据^[16]。本研究 108 例病灶术后病理类型包含管状腺瘤、绒毛状腺瘤、绒毛状管状腺瘤、上皮内瘤变、腺癌、炎性息肉等。在 ESD 术中如果手术者对病变范围标记有偏差或者未沿着标记点外侧缘切除,均有可能导致术后病理检查出现病灶累及切缘的结果。本研究的研究对象随访时间平均 8.1 个月,患者术后随访情况比较满意。

综上所述,我们的数据显示对大肠早期癌及癌前病变行 ESD 是安全和有效的。本研究的局限性在于对患者的随访时间有限,暂时未能进行长期随访,但后续会继续随访,从而进行更全面更可靠的分析。大肠 ESD 对术者技术经验要求更高。因此安全、有效的 ESD 治疗,需要完善、准确的术前评估为前提,先进的医疗设备及娴熟治疗技术为基础,术后监测及随访为保障。

参 考 文 献

- [1] Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer [J]. *Lancet*, 2014, 383(9927):1490-1502. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61649-9.
- [2] Kelley KA, Tsikitis VL. Endoluminal therapy in colorectal cancer [J]. *Clin Colon Rectal Surg*, 2016, 29(3):216-220. DOI: 10.1055/s-0036-1584287.
- [3] Arezzo A, Passera R, Marchese N, et al. Systematic review and meta-analysis of endoscopic submucosal dissection VS endoscopic mucosal resection for colorectal lesions [J]. *United European Gastroenterol J*, 2016, 4(1):18-29. DOI: 10.1177/2050640615585470.
- [4] Zhang J, Liu M, Li H, et al. Comparison of endoscopic therapies for rectal carcinoid tumors: Endoscopic mucosal resection with circumferential incision versus endoscopic submucosal dissection [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2018, 42(1):24-30. DOI: 10.1016/j.clinre.2017.06.007.
- [5] Nishizawa T, Yahagi N. Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection: technique and new directions [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2017, 33(5):315-319. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000388.
- [6] Toyonaga T, Tanaka S, Man-I M, et al. Clinical significance of the muscle-retracting sign during colorectal endoscopic submucosal dissection [J]. *Endosc Int Open*, 2015, 3(3):E246-251. DOI: 10.1055/s-0034-1391665.
- [7] Yahagi N, Yamamoto H. Endoscopic submucosal dissection for colorectal lesions [J]. *Tech Gastrointest Endosc*, 2013, 15(2):96-100. DOI: 10.1016/j.tgie.2013.02.004.
- [8] Nawata Y, Homma K, Suzuki Y. Retrospective study of technical aspects and complications of endoscopic submucosal dissection for large superficial colorectal tumors [J]. *Dig Endosc*, 2014, 26(4):552-555. DOI: 10.1111/den.12217.
- [9] Wada Y, Kudo SE, Tanaka S, et al. Predictive factors for complications in endoscopic resection of large colorectal lesions: a multicenter prospective study [J]. *Surg Endosc*, 2015, 29(5):1216-1222. DOI: 10.1007/s00464-014-3799-9.
- [10] Takamaru H, Saito Y, Yamada M, et al. Clinical impact of endoscopic clip closure of perforations during endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors [J]. *Gastrointest Endosc*, 2016, 84(3):494-502.e1. DOI: 10.1016/j.gie.2016.01.014.
- [11] Tanaka S, Tamegai Y, Tsuda S, et al. Multicenter questionnaire survey on the current situation of colorectal endoscopic submucosal dissection in Japan [J]. *Dig Endosc*, 2010, 22(Suppl 1):S2-8. DOI: 10.1111/j.1443-1661.2010.00952.x.
- [12] Saito Y, Uraoka T, Yamaguchi Y, et al. A prospective, multicenter study of 1111 colorectal endoscopic submucosal dissections (with video) [J]. *Gastrointest Endosc*, 2010, 72(6):1217-1225. DOI: 10.1016/j.gie.2010.08.004.
- [13] Takahashi Y, Mizuno KI, Takahashi K, et al. Long-term outcomes of colorectal endoscopic submucosal dissection in elderly patients [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2017, 32(4):567-573. DOI: 10.1007/s00384-016-2719-y.
- [14] Terasaki M, Tanaka S, Shigita K, et al. Risk factors for delayed bleeding after endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasms [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2014, 29(7):877-882. DOI: 10.1007/s00384-014-1901-3.
- [15] Ogasawara N, Yoshimine T, Noda H, et al. Clinical risk factors for delayed bleeding after endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors in Japanese patients [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 28(12):1407-1414. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000723.
- [16] Ohya T, Marsk R, Pekkari K. Colorectal ESD in day surgery [J]. *Surg Endosc*, 2017, 31(9):3690-3695. DOI: 10.1007/s00464-016-5407-7.

(收稿日期:2018-01-22)

(本文编辑:周昊)