

·论著·

内镜黏膜下剥离术治疗低位直肠早癌及癌前病变临床近期和远期疗效分析

田原¹ 戎龙¹ 年卫东¹ 汪欣² 蔡云龙¹ 刘冠伊¹ 张继新³ 梁进雨¹¹北京大学第一医院内镜中心 100034; ²北京大学第一医院普通外科 100034;³北京大学第一医院病理科 100034

通信作者:戎龙, Email:ronglong8@vip.sina.com, 电话:010-83572437



扫码阅读电子版

【摘要】 **目的** 探讨内镜黏膜下剥离术(ESD)治疗低位直肠早癌及癌前病变的临床近、远期疗效。**方法** 研究对象:(1)肿瘤下缘距肛门 ≤ 5 cm;(2)低位直肠早癌,即浸润深度局限于黏膜及黏膜下层的任意大小的直肠上皮性肿瘤,术后病理确诊为直肠高级别上皮内瘤变或腺癌,且浸润深度为黏膜内癌或黏膜下癌(M或SM期);(3)癌前病变,包括病理为腺瘤及直肠低级别上皮内瘤变;(4)接受ESD治疗。回顾性纳入2008年1月至2018年1月期间北京大学第一医院收治的符合上述要求的63例患者的病历资料,采用描述性病例系列研究的方法,分析患者的病变特征、临床表现、病理类型、治疗时间、住院时间、整块切除率(一次性整块切除病灶并获得整块标本)、完全切除率(整块切除标本的水平和垂直切缘均为阴性)、术后并发症及随访结果。生存率用Kaplan-Meier法计算。**结果** 本组患者的病灶直径(29.0 ± 23.4) mm,病变下缘距肛门距离(2.7 ± 1.8) cm。中位手术时间45.0(10.0~360.0) min,中位住院时间3.0(2.0~12.0) d,肿瘤整块切除率100%,完全切除率96.8%(61/63);术后出血1例(1.6%)。随访率87.3%(55/63),中位随访时间57.9(15.6~121.1)个月,期间无患者出现局部复发,术后5年生存率100%。**结论** ESD治疗低位直肠早癌及癌前病变近、远期疗效良好。

【关键词】 直肠肿瘤,低位,早期; 癌前状态; 内镜黏膜下剥离术

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.07.007

Clinical short-term and long-term efficacy of endoscopic submucosal dissection in the treatment of early low rectal cancer and precancerous lesions

Tian Yuan¹, Rong Long¹, Nian Weidong¹, Wang Xin², Cai Yunlong¹, Liu Guanyi¹, Zhang Jixin³, Liang Jinyu¹¹Department of Endoscopy, the First Hospital of Peking University, Beijing 100034, China; ²Department of General Surgery, the First Hospital of Peking University, Beijing 100034, China; ³Department of Pathology, the First Hospital of Peking University, Beijing 100034, China

Corresponding author: Rong Long, Email: ronglong8@vip.sina.com, Tel: 010-83572437

【Abstract】 **Objective** To evaluate the short-term and long-term efficacy of endoscopic submucosal dissection (ESD) in the treatment of early low rectal cancer and precancerous lesions. **Methods** Inclusion criteria: (1) Distance from the lower margin of tumor to the anal was ≤ 5 cm. (2) Early low rectal cancers were any size rectal epithelial tumors with infiltration depth limited to the mucosa and submucosa, which were diagnosed by postoperative pathology as high-grade intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma of the rectum with infiltration depth of intramucosal or submucosal cancer (M or SM stage). (3) Precancerous lesions included adenoma and low-grade intraepithelial neoplasia of the rectum. (4) Patients received ESD treatment. Patients with tumor invasion depth over submucosa by pathology were excluded. From January 2008 to January 2018, 63 patients meeting the above criteria in Peking University First Hospital were enrolled in this descriptive cohort study. The disease characteristics, clinical manifestations, pathological types, treatment time, hospitalization time, *en bloc* resection rate (resection of the whole lesion), complete resection rate (both the horizontal and vertical incision margins were negative), postoperative complications and follow-up results were analyzed. Cumulative survival rate was calculated by Kaplan-Meier. **Results** The diameter of the lesion was (29.0 ± 23.4) mm and the distance from the

lesion to the anus was (2.7±1.8) cm. The median operation time was 45.0 (range, 10.0 to 360.0) minutes, the median hospitalization time was 3.0 (range, 2.0 to 12.0) days, *en bloc* resection rate was 100%, complete resection rate was 96.8% (61/63), and 1 case (1.6%) had postoperative bleeding. The follow-up rate was 87.3% (55/63) and the median follow-up time was 57.9 (range, 15.6 to 121.1) months. No local recurrence was found during the follow-up period and the 5-year survival rate was 100%. **Conclusion** Short- and long-term efficacy of ESD are quite good in the treatment of patients with early low rectal cancer and precancerous lesions.

【Key words】 Early rectal neoplasms, low; Precancerous conditions; Endoscopic submucosal dissection

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.07.007

低位直肠是指腹膜反折以下的直肠,在解剖上与膀胱、尿道、生殖器及肛管相毗邻。低位直肠癌由于其特殊的解剖位置,是近年来研究的热点。低位直肠早癌及癌前病变主要病理类型包括腺瘤、腺瘤伴低级别或高级别上皮内瘤变及腺癌等^[1]。由于低位直肠的解剖位置较低且深入盆腔,结构较为复杂,使得根治性手术的创伤大、花费高。随着内镜技术的发展,越来越多的低位直肠早癌及癌前病变可以早期被发现,且可经内镜切除,术后肠道功能恢复快,对患者的生活质量影响较小^[2-3]。但目前关于其远期疗效的研究较少。本研究回顾性分析北京大学第一医院内镜中心 2008 年 1 月至 2018 年 1 月期间通过内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)治疗的低位直肠早癌及癌前病变患者的临床资料,旨在探讨 ESD 治疗低位直肠早癌及癌前病变的效果及安全性。

资料与方法

一、研究对象

采用回顾性描述性病例系列研究的方法。研究对象入选标准:(1)肿瘤下缘距肛门≤5 cm;(2)低位直肠早癌,浸润深度局限于黏膜及黏膜下层的任意大小的直肠上皮性肿瘤,术后病理确诊为直肠高级别上皮内瘤变及腺癌,且浸润深度为黏膜内癌或黏膜下癌(M或SM期);(3)癌前病变,病理为腺瘤及直肠低级别上皮内瘤变;(4)接受 ESD 治疗。

2008 年 1 月至 2018 年 1 月期间,北京大学第一医院内镜中心和普通外科共计有 63 例符合上述入选标准的患者入组。术前均行内镜检查明确病灶范围,内镜超声明确病变浸润深度和肿瘤大小,必要时行腹部 CT 检查排除肿瘤远处转移。具体基线资料见表 1。本研究通过医院伦理委员会审批[审

批号为北京大学第一医院(2019)科研第(130)号]。患者均获知情同意并签署知情同意书。

二、ESD 适应证和方法

1. 适应证:(1)腺瘤、腺瘤合并低级别或高级别上皮内瘤变、M~SM1 期癌;(2)侵及黏膜下层浅层或术前难以判断是否侵及黏膜下层深层,但超声提示病变与固有肌层尚有明确界限的病变。

2. 方法:术前清洁肠道,依照病灶所在部位,取左侧卧位或仰卧位。先利用染色技术或窄带成像技术确定病变范围,在瘤体边缘 2~3 mm 处做环周标记,沿标记外缘分点向黏膜下注射肾上腺素生理盐水及玻璃酸钠混合液,使病灶隆起。取 Dual 刀在标记点外侧缘对黏膜行环周或部分切开, Dual 刀及 IT 刀切开黏膜下层显露病变,逐渐剥离病变并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,有时需要倒镜进行剥离。逐渐剥离病变至完整切除,在剥离过程中视情况重复进行黏膜下注射。术后处理创面,有效止血,对于固有肌层有缺损的创面予钛夹夹闭或联合尼龙绳封闭创面。

三、疗效评价标准

近期疗效判断标准:手术情况(包括手术时间、住院天数、术后并发症等)以及肿瘤切除情况。肿瘤切除情况包括以下几个方面:(1)肿瘤整块切除(*en bloc* resection):一次性整块切除病灶并获得整块标本;(2)肿瘤完全切除(complete resection/R₀ resection):整块切除标本的水平和垂直切缘均为阴性;(3)肿瘤治愈性切除(curative resection):整块切除标本的水平和垂直切缘均为阴性,且无淋巴转移风险^[4]。

肿瘤分期按第八版日本大肠癌诊疗规范^[5]。

远期无局部复发判断标准:术后连续两次内镜检查阴性。

四、随访方法

术后6个月和12个月时内镜复查,然后每年内镜随访1次;术后6~12个月进行腹部CT或MR等检查,除外是否存在淋巴结或远处转移,并评估患者生活质量及术后并发症情况。随访截至2018年12月31日。

五、统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件进行数据的统计处理,计数资料用例(%)表示,符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的计量资料以M(范围)表示。生存率采用Kaplan-Meier法计算。

结 果

本组患者术中、术后情况见表1。术后17例病理检查结果为腺癌的患者中,2例为Tis,13例为pT_{1a}期,2例为pT_{1b}期。2例(3.2%)腺癌患者切缘阳性,黏膜下浸润深度分别为900 μm 和2 200 μm ,予以追加外科手术切除,病理均未见淋巴转移;1例患者为高分化腺癌浸润深度1 200 μm ,但无脉管、淋巴管浸润,且切缘阴性,因年龄超过80岁,且评估淋巴转移风险低,与患者及家属沟通后选择随访观察。全组无术中及术后穿孔,1例术后出血,经电凝、钛夹夹闭创面后止血。

本组有55例(87.3%)获得中位57.9(15.6~121.1)个月的随访,期间1例患者出现排便次数增多,无出现局部复发者,所有患者术后生活质量良好。术后5年生存率为100%。

表1 本组63例内镜黏膜下剥离术(ESD)组患者的临床资料

临床资料	数据
性别[例(%),男/女]	34(54.0)/29(46.0)
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	65.8 \pm 10.2
病变下缘距离肛门距离(cm, $\bar{x} \pm s$)	2.7 \pm 1.8
病变大小(mm, $\bar{x} \pm s$)	29.0 \pm 23.4
手术时间[min , M(范围)]	45.0(10.0~360.0)
近期疗效[例(%)]	
整块切除	63(100)
完全切除	61(96.8)
术后出血	1(1.6)
术后病理[例(%)]	
腺瘤	10(15.9)
低级别上皮内瘤变	7(11.1)
高级别上皮内瘤变	29(46.0)
腺癌	17(27.0)
住院时间[d, M(范围)]	3.0(2.0~12.0)
5年生存率(%)	100

讨 论

低位直肠癌的经典术式为腹会阴联合直肠癌根治术,由Miles提出,但由于此术式不能保留肛门并需要在腹壁永久造口,给患者带来了巨大的生理和心理负担^[6]。近年来,低位直肠癌的治疗方法策略逐步发生改变,尽量保留肛门功能腹腔镜下治疗方法成为主要术式^[7-8]。但腹腔镜低位保肛手术由于吻合口位置低,距离齿状线近,术后部分患者会出现排便次数增多及排便控制功能差的症状。目前还有采取经肛门内镜显微手术(transanal endoscopic microsurgery, TEM)的方式,但由于器械的设计局限,仅适用于距离肛门 ≥ 4 cm的病变^[9];而对于累及齿状线的病变,难以获得足够的视野及操作空间。随着消化内镜技术的不断发展,内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)和ESD等治疗方法相继问世^[10]。对于适合ESD治疗的早癌和癌前病变,尤其是累及齿状线的病变,可以通过内镜切除,不会影响肛门功能。内镜可以通过正镜、倒镜等操作,在直肠壶腹部有良好的视野及充足的操作空间,尤其对于累及齿状线、紧贴肛门口的病变较外科手术有明显优势。

本研究中,ESD治疗低位直肠早期肿瘤性病变的中位手术时间45.0 min,中位住院时间3.0 d,肿瘤整块切除率100%,完全切除率96.8%(61/63);全组无术中及术后穿孔,仅1例术后出血,随访期间无出现局部复发者,生活质量良好,术后5年生存率为100%。具有确切良好的疗效。因此我们建议,对于术前诊断符合内镜治疗适应证的低位直肠早癌及癌前病变,应首选内镜治疗。

目前认为,在内镜下完全切除的黏膜下癌中,如果符合垂直切缘阴性、分化程度较好、黏膜下浸润深度 $< 1\ 000$ μm 、无血管浸润、肿瘤出芽级别为低级,可以认为是完全治愈^[5,11-12]。本组M或SM1期肿瘤患者随访期间均无淋巴结转移,确证了目前内镜治疗的适应证。而对于直肠T_{1b}期肿瘤,治疗方法目前仍有争议,尤其是关于ESD术后病理提示SM2期肿瘤是否需要追加根治性手术,且手术涉及到可能永久造瘘的问题。本研究中2例患者行ESD术后浸润深度超过1 000 μm ,其中1例中分化腺癌肿瘤浸润深度为2 200 μm 且垂直切缘阳性患者,追加了手术治疗,手术病理未见淋巴转移;另1例高分化腺癌肿瘤浸润深度1 200 μm 但切缘阴性者,由于年龄

大、且病变无脉管、淋巴管浸润,选择了随访观察;这 2 例患者随访均未出现局部复发或转移。

文献报道,浸润至黏膜下层深层的早期结直肠癌中约有 10% 的患者可能存在局部淋巴结转移^[13]。但低危的 SM2 期肿瘤尽管浸润深度超过 1 000 μm ,仍仅有较低的淋巴转移率。日本结直肠癌研究学会认为,如果肿瘤的病理类型不是低分化、印戒细胞癌、黏液癌等类型,又无脉管浸润、2~3 级出芽等因素,T₁b 期肿瘤的淋巴转移率仅为 1.2%,可以随访观察以减少不必要的二次手术;而存在高危因素的 SM2 期肿瘤,适合在 ESD 后追加手术治疗^[5,14-16]。Overwater 等^[17]认为,对不能明确 T₁ 期肿瘤浸润深度的病变,可尝试局部切除后再追加根治性手术,不增加淋巴转移或复发风险,但可以减少低风险 T₁ 期肿瘤进行不必要的直肠癌根治手术。因此笔者认为,术前考虑病变为 M 或 SM1 期肿瘤的病例,建议首选内镜治疗;部分判断可能会浸润过深、而术后病理证实为 M 或 SM1 期肿瘤的患者,可先尝试内镜治疗,在术前经内镜、增强 CT、超声内镜等手段评估局部无淋巴结转移的 T₁b 期肿瘤患者,结合患者本人可能存在的危险因素以及术后生活质量要求等情况,与患者及家属充分沟通后,可试行内镜下治疗,治疗后再根据病理结果,考虑是否追加根治手术或化疗。

综上,我们认为,对于淋巴转移风险低的低位直肠早癌及癌前病变,采用 ESD 治疗创伤小、手术时间和住院及时短、术后并发症少、能够保留肛门功能以及对排便功能影响小,术后生活质量较好;建议在充分进行综合评估的前提下,首选内镜治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 李华山. 低位直肠肿瘤性病变的鉴别诊断与治疗方针[J]. 日本医学介绍, 1996, 17(10):459-460.
- [2] Kiriya S, Saito Y, Yamamoto S, et al. Comparison of endoscopic submucosal dissection with laparoscopic - assisted colorectal surgery for early-stage colorectal cancer: a retrospective analysis [J]. *Endoscopy*, 2012, 44(11): 1024-1030. DOI: 10.1055/s-0032-1310259.
- [3] Saito Y, Yamada M, So E, et al. Colorectal endoscopic submucosal dissection: technical advantages compared to endoscopic mucosal resection and minimally invasive surgery [J]. *Dig Endosc*, 2014, 26 Suppl 1:S52-S61. DOI:10.1111/den.12196.
- [4] Tanaka S, Kashida H, Saito Y, et al. JGES guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection [J]. *Dig Endosc*, 2015, 27(4):417-434. DOI:10.1111/den.12456.
- [5] Watanabe T, Muro K, Ajioka Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer [J]. *Int J Clin Oncol*, 2018, 23(1):1-34. DOI:10.1007/s10147-017-1101-6.
- [6] 郁宝铭. 低位直肠癌的诊治进展[J]. *中国实用外科杂志*, 2002, 22(1):34-37. DOI:10.3321/j.issn.1005-2208.2002.01.015.
- [7] 申占龙, 叶颖江, Atallah S, 等. 进展期中低位直肠肿瘤经肛门微创手术的三种术式[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2015, 18(10): 998-1001. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2015.10.008.
- [8] 郑民华, 胡艳艳, 陆爱国, 等. 腹腔镜与开腹直肠全系膜切除术治疗低位直肠癌的临床对比研究[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2004, 7(3):177-180. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2004.03.005.
- [9] 林国乐, 邱辉忠. 经肛内镜显微手术的病例选择和手术规范[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2015, 18(5):427-429. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2015.05.006.
- [10] Tanaka S, Oka S, Chayama K. Colorectal endoscopic submucosal dissection: present status and future perspective, including its differentiation from endoscopic mucosal resection [J]. *J Gastroenterol*, 2008, 43(9):641-651. DOI:10.1007/s00535-008-2223-4.
- [11] Saitoh Y, Waxman I, West AB, et al. Prevalence and distinctive biologic features of flat colorectal adenomas in a North American population [J]. *Gastroenterology*, 2001, 120(7): 1657-1665.
- [12] Uraoka T, Saito Y, Matsuda T, et al. Endoscopic indications for endoscopic mucosal resection of laterally spreading tumours in the colorectum [J]. *Gut*, 2006, 55(11): 1592-1597. DOI:10.1136/gut.2005.087452.
- [13] Kobayashi H, Mochizuki H, Morita T, et al. Characteristics of recurrence after curative resection for T₁ colorectal cancer: Japanese multicenter study [J]. *J Gastroenterol*, 2011, 46(2): 203-211. DOI:10.1007/s00535-010-0341-2.
- [14] Nakadoi K, Tanaka S, Kanao H, et al. Management of T₁ colorectal carcinoma with special reference to criteria for curative endoscopic resection [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(6):1057-1062. DOI:10.1111/j.1440-1746.2011.07041.x.
- [15] Yoshii S, Nojima M, Noshio K, et al. Factors associated with risk for colorectal cancer recurrence after endoscopic resection of T₁ tumors [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014, 12(2):292-302. DOI:10.1016/j.cgh.2013.08.008.
- [16] Tomiki Y, Kawai M, Kawano S, et al. Endoscopic Submucosal Dissection Decreases Additional Colorectal Resection for T₁ Colorectal Cancer [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 6910-6917. DOI:10.12659/MSM.909380.
- [17] Overwater A, Kessels K, Elias SG, et al. Endoscopic resection of high-risk T₁ colorectal carcinoma prior to surgical resection has no adverse effect on long-term outcomes [J]. *Gut*, 2018, 67(2):284-290. DOI:10.1136/gutjnl-2015-310961.

(收稿日期:2019-04-08)

(本文编辑:卜建红)