·话乾坤·

内镜治疗适应证

扫码阅读电子版

任重 钟芸诗 邹晓平 林栋 谭黎杰

Indication of endoscopic treatment

Ren Zhong, Zhong Yunshi, Zou Xiaoping, Lin Dong, Tan Lijie

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.07.005

钟芸诗

邹晓平

谭黎杰

十二指肠胃肠间质瘤的内镜治疗

任重 钟芸诗
复旦大学附属中山医院内镜中心,上海 200032
通信作者:钟芸诗,Email:13564623481@126.com,电话:021-64041990-2537

包括胰十二指肠切除术、十二指肠病变局部切除术在内的外科手术是治疗十二指肠病变最基本的治疗方式。但由于手术较为复杂、创伤大、术后并发症发生率较高、术后患者生活质量差等困难,给患者和医务人员造成了较大困扰。近年来,随着内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection,EMR)和内镜黏膜下剥离术(endoscopic mucosal dissection,ESD)等内镜微创治疗技术的发展和成熟,消化道早期病变的内镜治疗逐渐普及,为十二指肠病变的微创治疗带来了希望。

根据生长位置,十二指肠病变分为位于乳头区和非乳头区,由于十二指肠特殊的解剖学结构和特点,特别是胆胰管开口于十二指肠乳头部,这两个部位的病变治疗原则和方法有所区别,本文着重论述十二指肠非乳头区域胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor,GIST)的内镜下治疗。

与消化道其他部位相比,十二指肠具有其自身的特点:(1)十二指肠管腔较为狭窄;(2)十二指肠起始部(球部至降部)是一个反"C"型的袢,在其间操作,内镜的掌控较为困难;(3)十二指肠的血供主要来自于胃十二指肠动脉和肠系膜上动脉的分支,供血极为丰富,手术过程中易发生难以控制的大出血;(4)由于十二指肠壁含有较丰富的布氏腺,以及穿刺活检可导致肠壁纤维化致使黏膜下注射抬举征欠佳,增加了手术的难度;(5)十二指肠肌层较薄,内镜术中发生穿孔的概率较大;(6)胆胰管直接开口于十二指肠乳头部,胆汁胰液等消化液可腐蚀创面,使创面愈合迁延,甚至发生迟发性穿孔。以上诸多因素限制了十二指肠GIST内镜治疗的开展。但近年来随着内镜技术的进步,十二指肠病变的内镜治疗也逐渐受到关注。

一般来说,病变<1 cm、且局限于黏膜层时,行EMR术即可完整切除肿瘤。EMR术比较简单,出血和穿孔的发生率较低。但对于>1 cm,累及黏膜下层的病变,EMR很难做到完整切除,需行ESD术。ESD术可完整切除病变,达到水平和垂直切缘阴性,获得完整的病理结果,并取得与开腹手术同等的根治效果,但与EMR相比,其出血和穿孔的发生率也明显升高;特别是对于>2 cm或肿块累及固有肌层的肿瘤,无法达到R_0切除。

因此,对于>2 cm或来源于固有肌层、甚至部分腔外生长的GIST来说,只有行内镜全层切除术(endoscopic full-thickness resection,EFTR),才能完整切除肿瘤,获得全面的病理学结果。但由于胆胰管直接开口于十二指肠乳头部,大量胆汁和胰液等消化液直接排入十二指肠腔内,而十二指肠大部分位于后腹膜,一旦穿孔或行全层切除后,这些混合消化液将流入后腹膜腔,引发严重的后腹膜腔感染;由于胆汁胰液的强腐蚀作用,创面愈合迁延,甚至导致瘘。因此,传统观点认为,对于位于十二指肠的病变,EFTR是绝对禁忌证。

但随着ESD技术的快速进步,特别是内镜下荷包缝合技术的发展以及以OverStitch™等为代表的缝合器械的发明,大大提高了创面的缝合成功率,促进了术后创面的愈合,可有

效避免术后漏的发生。由于EFTR是“主动穿孔”,创面撕裂水肿程度较轻,金属夹联合尼龙绳荷包可将创面较牢固的缝合,创面张力较高,可抵御十二指肠腔内消化液的腐蚀,配合胃肠减压管的有效引流,可使创面顺利愈合。本中心从2012年2月至2017年1月共施行了32例十二指肠SMT的EFTR术,肿块大小0.5~3.0 cm,取得良好效果。

腔镜-内镜联合手术(laparoscopic and endoscopic cooperative surgery,LECS)也是治疗十二指肠GIST安全有效的方式,具有微创、定位准确、止血方便、病灶可在直视下完整切除等优点,特别是创面可在腔镜下缝合,术中可放置腹腔引流,安全可靠。但该方法为了暴露十二指肠病变,需做Kocher切口,切开侧腹膜,依然存在一定的创伤,并且费用较昂贵。

十二指肠GIST的内镜治疗目前还没有固定的操作指南或流程,采用什么方式并没有固定模式,应根据具体情况来决定,因此,术前评估非常重要。所有患者术前必须行腹部CT增强扫描及十二指肠超声内镜检查,老年患者还要行肺功能、心脏彩超检查,将手术风险降至最低。

行十二指肠GIST的内镜治疗技术要求高,难度较大,学习曲线较长,因此操作医生必须是高年资的内镜医生,从事内镜操作不少于10年,并且有丰富的ESD和经内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography,ERCP)操作经验,具有丰富的处理内镜术后并发症的经验。

综上,虽然十二指肠GIST的内镜切除存在着各种困难和风险,但只要术前准备评估充分,做好应急预案,操作医生具有一定的资质,内镜依然大有可为。

十二指肠乳头病变的内镜治疗

邹晓平
南京大学医学院附属鼓楼医院消化内科 210008
Email:13770771661@163.com,电话:13770771661

十二指肠乳头病变约占胃肠道肿瘤的5%,其中最常见的是十二指肠乳头腺瘤,癌变率可达30%[1]。因此,临床上一旦发现此类病变,均需完整切除。治疗十二指肠乳头病变的传统外科方法有胰十二指肠切除术(pancreaticoduodenectomy,PD)和外科壶腹切除术(surgical ampullectomy,SA)。然而,由于外科手术创伤大,临床上一直在寻找创伤更小的方式。

内镜下乳头切除术(endoscopic papillectomy, EP)使用标准十二指肠镜进行,其方式类似于黏膜病变的圈套息肉切除术,目前已有报道可用于十二指肠乳头瘤的治疗[2-5]。但其有效性和安全性是否优于外科手术,目前还存在争议。内镜下治疗和外科治疗孰优孰劣?尽管目前尚无前瞻性研究证实,但我们仍可从回顾性研究及临床经验中作出初步推断。

一、十二指肠乳头良性病变的治疗

EP的适应证尚无统一标准。目前认为,病变<5 cm、无导管浸润、内镜下无乳头固定和溃疡以及无黏膜下注射不抬举、脆性增加、自发性出血等恶性征象的患者可考虑选择EP[2-5]。文献报道,EP的成功率为45%~90%,术后复发率可达20%,不良事件总发生率为8%~35%[6-9]。由于部分T_1期十二指肠乳头癌患者淋巴结转移率可达28%,有学者认为SA更适合于内镜下无法切除的十二指肠乳头良性病变[10]。然而,一项比较EP与SA在治疗十二指肠乳头良性病变疗效的研究发现, EP组在并发症发生率、住院时间和再住院率方面均优于SA组[11];尽管接受EP的患者病变残留率和复发率是SA组的两倍(20%比10%),再手术率(包括内镜或外科手术)要高于SA组(26%比15%),但差异均无统计学意义[11]。进一步与PD相比,EP组患者住院时间明显缩短,病死率及并发症发生率也显著更低,提示接受EP治疗的患者获益更多[11]。

二、十二指肠乳头恶性病变的治疗

十二指肠乳头恶性肿瘤有淋巴结转移风险。T_1期十二指肠乳头癌的淋巴管浸润或淋巴结转移率为10%~50%,胆管或胰管内侵犯率达20%~40%,而T_2期病变淋巴结转移风险更高[12-13]。内镜下此类病变的完整切除率低、术后复发率高,因此,外科根治性手术仍是此类疾病的主要治疗方法。然而,近年来也有研究报道EP成功治疗局限于黏膜层的十二指肠乳头癌患者[14-15]。Yoon等[16]研究显示,EP可作为治疗十二指肠乳头腺瘤合并高级别瘤变或原位癌变的一种有效方法,可视作外科手术的替代方案。近期一项日本研究共纳入31例接受EP术的十二指肠乳头腺癌(Tis~T_1a期27例,T_1b期4例)患者,经过长达5年的随访,未见肿瘤复发[17]。因此认为,对于Tis~T_1a期十二指肠乳头腺癌,EP是一种有效、可靠的根治方法,然而这一结论仍需要有大规模、前瞻性的长期随访研究进一步验证[17]。

综上所述,针对十二指肠乳头病变的治疗,内镜医生和外科医生应该是一个团队,根据疾病性质的不同来选择适合患者的治疗方案。通过内镜下病变活检、内镜逆行胰胆管造影、超声内镜检查等多种手段的术前综合评估,对十二指肠乳头肿瘤准确诊断和分期,是确定最佳治疗方法的必要条件。尽管EP作为新兴微创治疗手段,正逐步走向成熟,但关于其规范化流程仍有很多争议,亟需多中心、大样本、随机对照、前瞻性的研究进一步探讨。未来研究的基准点应着重围绕十二指肠乳头病变内镜治疗适应证评估、EP治疗过程的风险与受益比及规范化指南制订等方面进行,为多学科医师提供最佳建议和参考,从而优化临床治疗结局。

参 考 文 献

[1] Seifert E, Schulte F, Stolte M. Adenoma and carcinoma of the

duodenum and papilla of vater: a clinicopathologic study[J]. Am J Gastroenterol, 1992,87(1):37-42.

[2] Binmoeller KF, Boaventura S, Ramsperger K, et al. Endoscopic snare excision of benign adenomas of the papilla of Vater[J]. Gastrointest Endosc, 1993,39(2):127-131.

[3] El HII, Coté GA. Endoscopic diagnosis and management of ampullary lesions[J]. Gastrointest Endosc Clin N Am, 2013, 23(1):95-109. DOI:10.1016/j.giec.2012.10.004.

[4] Baillie J. Endoscopic ampullectomy[J]. Am J Gastroenterol, 2005,100(11):2379-2381. DOI:10.1111/j.1572-0241.2005.00332.x.

[5] Chathadi KV, Khashab MA, Acosta RD, et al. The role of endoscopy in ampullary and duodenal adenomas[J]. Gastrointest Endosc, 2015,82(5):773-781. DOI:10.1016/j.gie.2015.06.027.

[6] Catalano MF, Linder JD, Chak A, et al. Endoscopic management of adenoma of the major duodenal papilla[J]. Gastrointest Endosc, 2004,59(2):225-232.

[7] Han J, Kim MH. Endoscopic papillectomy for adenomas of the major duodenal papilla (with video)[J]. Gastrointest Endosc, 2006,63(2):292-301. DOI:10.1016/j.gie.2005.07.022.

[8] Norton ID, Geller A, Petersen BT, et al. Endoscopic surveillance and ablative therapy for periampullary adenomas[J]. Am J Gastroenterol, 2001,96(1):101-106. DOI:10.1111/j.1572-0241.2001.03358.x.

[9] Martin JA, Haber GB. Ampullary adenoma: clinical manifestations, diagnosis, and treatment[J]. Gastrointest Endosc Clin N Am, 2003,13(4):649-669.

[10] Winter JM, Cameron JL, Olino K, et al. Clinicopathologic analysis of ampullary neoplasms in 450 patients: implications for surgical strategy and long-term prognosis[J]. J Gastrointest Surg, 2010,14(2):379-387. DOI:10.1007/s11605-009-1080-7.

[11] Ceppa EP, Burbridge RA, Rialon KL, et al. Endoscopic versus surgical ampullectomy: an algorithm to treat disease of the ampulla of Vater[J]. Ann Surg, 2013,257(2):315-322. DOI:10.1097/SLA.0b013e318269d010.

[12] Yoon YS, Kim SW, Park SJ, et al. Clinicopathologic analysis of early ampullary cancers with a focus on the feasibility of ampullectomy[J]. Ann Surg, 2005,242(1):92-100.

[13] Lee SY, Jang KT, Lee KT, et al. Can endoscopic resection be applied for early stage ampulla of Vater cancer?[J]. Gastrointest Endosc, 2006,63(6):783-788. DOI:10.1016/j.gie.2005.09.015.

[14] Neves P, Leitão M, Portela F, et al. Endoscopic resection of ampullary carcinoma[J]. Endoscopy, 2006,38(1):101. DOI:10.1055/s-2006-925039.

[15] Small AJ, Baron TH. Successful endoscopic resection of ampullary adenoma with intraductal extension and invasive carcinoma (with video)[J]. Gastrointest Endosc, 2006,64(1):148-151. DOI:10.1016/j.gie.2006.02.034.

[16] Yoon SM, Kim MH, Kim MJ, et al. Focal early stage cancer in ampullary adenoma: surgery or endoscopic papillectomy?[J]. Gastrointest Endosc, 2007,66(4):701-707. DOI:10.1016/j.gie.2007.02.049.

[17] Yamamoto K, Itoi T, Sofuni A, et al. Expanding the indication of endoscopic papillectomy for T1a ampullary carcinoma[J]. Dig Endosc, 2019,31(2):188-196. DOI:10.1111/den.13265.

食管环周病变的内镜治疗

林栋 谭黎杰

复旦大学附属中山医院胸外科,上海 200032

通信作者:谭黎杰,Email:tan.lijie@zs-hospital.sh.cn,电话:021-64041990

基金项目:上海市科委医学引导项目(16411965900)

在早期食管癌方面,内镜治疗已经展现出越来越重要的价值,但是对于食管环周病变(如浅表食管癌和癌前病变),内镜治疗仍有明显局限。本文将从可行性和安全性两方面分析内镜治疗食管环周病变的争议。

一、可行性分析

从解剖角度看,食管为一长管状肌性结构,管腔较窄,管壁较薄,无浆膜层覆盖。在处理食管环周病变时,内镜治疗往往需要通过建立一条或多条黏膜下隧道(endoscopic submucosal tunnel dissection, ESTD),因此易于出现穿孔和狭窄。Zhang等[1]研究纳入46例浅表食管病变(包括环周病变18例)发现,单隧道或双隧道ESTD术后12例出现狭窄,均接受内镜扩张。Gan等[2]报道,7例接受多隧道ESTD的食管环周病变患者,术后均出现狭窄,其中6例需要接受支架或球囊扩张。Ono等[3]研究发现,环周病变是内镜术后食管狭窄的独立危险因素。

由于环周病变范围巨大,内镜术后狭窄可以导致较为严重的吞咽困难,造成生活质量下降。从狭窄处理方面看,内镜扩张常需多次、频繁进行,支架置入则存在疼痛、移位、溃疡形成、肉芽附着以及无法取出等问题。Ishihara[4]指出,预防性口服激素后,内镜治疗环周病变狭窄的风险仍可高达27%~33%。此外,有研究发现,内镜广泛切除可能导致食管运动不良,出现无器质狭窄的吞咽困难[5]。

二、安全性分析

从无瘤原则看,较小的操作空间和较高的狭窄、穿孔风险,可能限制内镜下完整切除以及准确的病理评估。此外,食管淋巴网络丰富,易于出现脉管侵犯。一项研究中纳入52例食管病变(包括23例为3/4以上环周病变)研究发现,ESTD手术整块切除率为96.15%,R_0切除率仅84.62%,且病理证实4例(7.69%)为SM2及以上,需要追加治疗或密切随访[6]。2018年一项大样本回顾性研究也表明,较低的R_0切除率和较高的病理升期风险或将限制内镜治疗在食管环周病变中的应用[7]。该项研究纳入289例ESTD手术(实际切除311处食管病变)的病例资料,尽管临床诊断该组病例均为

M2及以下病变，但是术后病理证实，18处病变（5.79%）为SM2及以上病变，12处病变（3.86%）为脉管侵犯。最终17例（17/289, 5.9%）同意接受追加外科干预，5例选择密切随访监测[7]。需要强调的是，该项研究中，环周范围7/8以下病例占90.03%，环周范围7/8及以上病例仅占9.97%[7]。因此可以推测，完全环周病变接受内镜治疗的风险更高，需更警惕狭窄、脉管侵犯等不良事件。

尽管一项比较内镜治疗与外科治疗>2 cm早期食管病变疗效的研究提出，内镜治疗与外科治疗相比，具有较高的5年总生存率（97.1%比91.5%，P=0.18）[8]；但笔者认为，该项研究结论值得商榷。首先，术后病理证实，外科组pT_1b明显高于内镜组（27.7%比7.2%），外科组高度异型增生（high grade dysplasia，HGD）/Tis的比例明显低于内镜组（42.5%比63.8%）；其次，该项研究并未进行多因素分析明确独立预后因素。且该项研究显示，4例病例在内镜术后因残留接受外科手术治疗；外科组R_0切除率、复发率均为0，显著优于内镜组。因此笔者认为，这一研究并不足以证明内镜生存优势，且提示了内镜治疗有较低的R_0切除率和较高的病理升期风险。

从当前指南来看，日本食管学会（Japan Esophageal Society, JES）指南建议，T_1b-SM1推荐接受内镜治疗，但可有淋巴结转移风险；T_1b-SM2及以上应接受外科治疗[9]。最新美国国立综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network，NCCN）指南（2019年第1版）更是指出，内镜治疗并非pTis、pT_1a唯一治疗选择，外科手术亦是值得考虑的重要手段；且推荐pT_1b接受外科治疗。

综上，笔者认为，内镜治疗食管环周病变狭窄风险较高，根治率不甚理想，部分病例因残留或狭窄不能缓解，还需要追加外科干预，延长了治疗周期，增加了经济负担。对于早期食管癌，完整彻底地切除原发灶，充分仔细地评估淋巴结状态，是减少复发、延长生存的关键措施。

参 考 文 献

[1] Zhang W, Zhai Y, Chai N, et al. Single- and double-tunnel endoscopic submucosal tunnel dissection for large superficial esophageal squamous cell neoplasms[J]. Endoscopy, 2018, 50(5): 505-510. DOI: 10.1055/s-0043-122384.

[2] Gan T, Yang JL, Zhu LL, et al. Endoscopic submucosal multi-tunnel dissection for circumferential superficial esophageal neoplastic lesions (with videos)[J]. Gastrointest Endosc, 2016, 84(1): 143-146. DOI: 10.1016/j.gie.2016.01.049.

[3] Ono S, Fujishiro M, Niimi K, et al. Predictors of postoperative stricture after esophageal endoscopic submucosal dissection for superficial squamous cell neoplasms[J]. Endoscopy, 2009, 41(8): 661-665. DOI: 10.1055/s-0029-1214867.

[4] Ishihara R. Prevention of esophageal stricture after endoscopic resection[J]. Dig Endosc, 2019, 31(2): 134-145. DOI: 10.1111/den.13296.

[5] Kuribayashi Y, Iizuka T, Nomura K, et al. Esophageal motility after extensive circumferential endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal cancer[J]. Digestion, 2018, 98(3): 153-160. DOI: 10.1159/000487751.

[6] Zhang W, Zhai Y, Chai N, et al. Endoscopic submucosal tunnel dissection and endoscopic submucosal dissection for large superficial esophageal squamous cell neoplasm: efficacy and safety study to guide future practice[J]. Surg Endosc, 2018, 32(6): 2814-2821. DOI: 10.1007/s00464-017-5986-y.

[7] Wang J, Zhu XN, Zhu LL, et al. Efficacy and safety of endoscopic submucosal tunnel dissection for superficial esophageal squamous cell carcinoma and precancerous lesions[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(26): 2878-2885. DOI: 10.3748/wjg.v24.i26.2878.

[8] Yuan B, Liu L, Huang H, et al. Comparison of the short-term and long-term outcomes of surgical treatment versus endoscopic treatment for early esophageal squamous cell neoplasia larger than 2 cm: a retrospective study[J]. Surg Endosc, 2018, In press. DOI: 10.1007/s00464-018-6524-2.

[9] Kuwano H, Nishimura Y, Oyama T, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of carcinoma of the esophagus April 2012 edited by the Japan Esophageal Society[J]. Esophagus, 2015, 12(1): 1-30. DOI: 10.1007/s10388-014-0465-1.

（收稿日期：2019-04-15）

（本文编辑：朱雯洁）