

内镜黏膜下剥离术治疗巨大直肠侧向发育型肿瘤的 临床研究

贾婷婷 夏满奎 郭慧敏 凌亭生 吕璘 王雷 邹晓平

侧向发育型肿瘤 (laterally spreading tumor, LST) 是一类沿着肠壁匍匐生长、直径 >10 mm 的特殊类型结直肠平坦型病灶^[1], 占结直肠肿瘤的 1.0%~6.0%^[2]。根据其表面形态的不同, 可分为结节混合型、颗粒均一型、平坦隆起型及假凹陷型^[3]。多项研究显示结肠与直肠 LST 具有不一样的生物学行为, 相比于结肠 LST, 直肠 LST 的病灶直径较大, 病理包含更多的绒毛状成分, 有更高的黏膜下浸润概率, 并且局部复发的概率更高^[4]。国内关于直肠巨大 LST 的 ESD 治疗可行性研究较少。本研究分析南京鼓楼医院收治的直径 >20 mm, 行 ESD 治疗的直肠 LST 病例资料, 探讨 ESD 对直肠巨大 LST 的疗效及安全性。

一、资料与方法

1. 一般资料: 收集 2011 年 6 月至 2017 年 6 月在南京鼓楼医院内镜中心行 ESD 治疗、病灶直径 >20 mm 的 131 例 LST 患者资料, 排除术前放大及染色内镜检查提示黏膜下深层浸润的病例。其中病灶直径 20~50 mm 者 86 例, >50 mm 者 45 例。患者均于术前签署知情同意书, 告知 ESD 治疗的风险。

2. 方法。

(1) 术前准备: 完善术前相关检查, 怀疑有黏膜下深层浸润的病灶行 EUS 进一步明确诊断。患者术前服用泻药清洁肠道。

(2) 操作方法: 常规内镜检查发现病变后以 0.4% 靛胭脂或 0.1% 结晶紫染色, 或使用 NBI 确定病变范围; 放大结肠镜观察陷窝开口类型和微血管类型, 评估完整切除的可行性和初步设计切除方案。ESD 过程均按标记、注射、切开、剥离和创面处理进行 (图 1)。

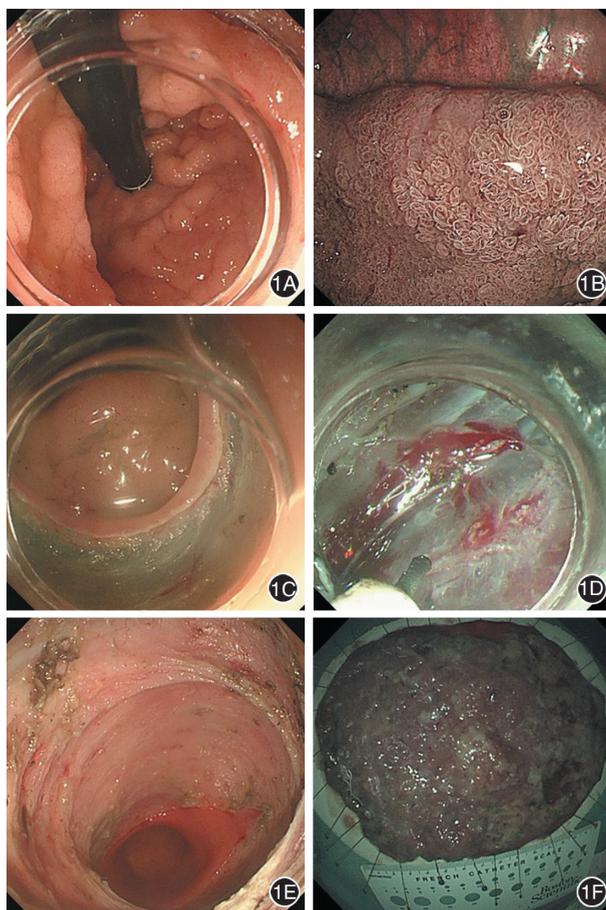


图 1 内镜黏膜下剥离术治疗直肠侧向发育型肿瘤过程 1A: 普通结肠镜下见颗粒均一型直肠侧向发育型肿瘤; 1B: 窄带成像模式下观察病变; 1C: 环形切开病灶; 1D: 黏膜下剥离; 1E: 剥离后的创面; 1F: 标本展开固定

(3) 病理评估: 整块切除指病灶在内镜下被整块切除并获得单块标本。完全切除 (R0 切除) 指水平切缘及垂直切

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2018.07.012

作者单位: 210008 南京, 南京大学医学院附属鼓楼医院消化内科

通信作者: 邹晓平, Email: 13770771661@163.com

缘均无瘤变组织残留。治愈性切除指病灶实现 R0 切除,且术后病理为腺瘤或高、中分化癌,黏膜下浸润深度不超过 1 000 μm ,无脉管浸润。

(4)并发症:穿孔包括 ESD 术中和术后穿孔;迟发性出血定义为 ESD 术后 14 d 内需要内镜介入的明显出血;狭窄指 ESD 术后出现的需要内镜扩张干预的狭窄。

3. 数据统计:根据病灶大小将患者分为 20~50 mm 组和 >50 mm 组,分析 2 组病变大小、形态、部位、手术时间和病理结果。手术时间:开始黏膜切除至手术结束的时间;剥离标本面积(mm^2)=长径(mm)/2 \times 短径(mm)/2 \times 3.14;剥离速度(mm^2/min)=标本面积(mm^2)/手术时间(min)。使用 SPSS 22.0 及 Excel 15.29 进行统计学分析,连续性变量资料以中位数(范围)表示,使用 Mann-Whitney *U* 检验,分类变量资料使用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 临床及病理特征:病灶直径 20~50 mm 组及 >50 mm 组的中位大小分别为 30 mm、70 mm,其中最大病变直径 140 mm。2 组病例除病灶大小差异有统计学意义外,患者年龄、性别、病灶部位、内镜分型比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。病灶直径 20~50 mm 组及 >50 mm 组高级别上皮内瘤变+癌的比例分别为 47.7%、71.2% ($P = 0.010$)。2 组病例中共有 7 例浸润黏膜下深层,考虑脉管转移率高,均追加外科手术治疗,详见表 1。

2. ESD 治疗结果:2 组病例的标本中位大小分别为 40 mm、80 mm ($P < 0.001$)。从技术上讲,虽然病灶直径 >50 mm 组手术时间明显长于 20~50 mm 组 ($P < 0.001$),但其剥离速度明显快于 20~50 mm 组 ($P < 0.001$)。>50 mm 组的整块切除率较 20~50 mm 组低 ($P = 0.034$),但 2 组的治愈性切除率差异无统计学意义 ($P = 0.645$)。>50 mm 组中有 11 例未获得治愈性切除,其中 6 例因分片切除评估切缘困难,病理均为腺瘤,另有 3 例腺瘤侧切缘阳性,该 9 例均行内镜随访;另 2 例为黏膜下深层浸润,追加外科手术。2 组术后并发症发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。2 组术中均未发生血红蛋白下降 20 g/L 以上的出血。6 例迟发性出血患者进行内镜下钛夹或热活检钳止血均成功;3 例穿孔患者均予钛夹成功夹闭,未发生腹膜炎;3 例狭窄患者行内镜下球囊扩张,并视狭窄程度局部注射得宝松,成功缓解症状。其中 20~50 mm 组 1 例出血患者行 3 次止血;1 例狭窄患者行 3 次内镜下球囊扩张术,该例狭窄为累及齿状线的环周病变,详见表 2。

讨论 在结直肠浅表肿瘤中,LST 通常沿着肠壁水平延伸而不是垂直延伸,但相比于同等大小的息肉样病变,其更少发展成浸润性癌^[1]。直肠 LST 主要为颗粒型,且病灶越大,非颗粒型 LST 所占比例越小^[5]。本研究中,病灶直径 20~50 mm 组及 >50 mm 组中颗粒型 LST 比例分别为 95.4% (82/86)、100% (45/45),这与既往报道符合^[6-7]。

过去结直肠巨大浅表性肿瘤通常通过手术或内镜黏膜

表 1 行内镜黏膜下剥离术的 131 例直肠侧向发育型肿瘤患者临床及病理资料

临床及病理资料	病灶直径 20~50 mm 组	病灶直径 >50 mm 组	<i>P</i> 值
例数	86	45	
年龄[岁,中位数(范围)]	62(33~89)	64(37~86)	0.236
性别(男/女)	45/41	17/28	0.113
病变部位[例(%)]			
高位直肠	7(8.1)	5(11.1)	0.810
中位直肠	31(36.0)	14(31.1)	0.572
低位直肠	48(55.9)	26(57.8)	0.830
内镜分型[例(%)]			
颗粒均一型	20(23.3)	8(17.8)	0.468
结节混合型	62(72.1)	37(82.2)	0.200
扁平隆起型	3(3.5)	0(0)	0.514
假凹陷型	1(1.1)	0(0)	1
病灶大小[mm,中位数(范围)]	30(20~50)	70(51~140)	<0.001
腺瘤伴低级别上皮内瘤变[例(%)]			
管状腺瘤	12(14.0)	2(4.4)	0.169
绒毛状腺瘤	3(3.5)	1(2.2)	1
管状绒毛状腺瘤	28(32.5)	10(22.2)	0.216
锯齿状腺瘤	2(2.3)	0(0)	0.546
高级别上皮内瘤变[例(%)]	27(31.4)	25(55.7)	0.007
黏膜内癌[例(%)]	5(5.8)	4(8.9)	0.766
黏膜下癌[例(%)]			
SM1	4(4.7)	1(2.2)	0.835
SM2 及以上	5(5.8)	2(4.4)	1
高级别上皮内瘤变+癌[例(%)]	41(47.7)	32(71.2)	0.010

分片切除(EPMR),随着内镜技术的发展,ESD 逐渐应用于下消化道癌前病变及早癌的治疗。在本研究中,我们成功地对 45 例直径 >50 mm 的直肠 LST 患者进行了安全治疗,其中 6 例由于病灶巨大跨越多个皱襞、病变环周或合并纤维化无法完整切除,在透明帽辅助下追加 EPMR。虽然病灶直径 >50 mm 组的整块切除率低于 20~50 mm 组,但其治愈性切除率(75.6%)与 20~50 mm 组(79.1%)比较差异无统计学意义 ($P = 0.645$),且与最近日本一项研究报道的治愈性切除率(74%)相符^[7]。与外科手术相比,ESD 70% 以上的治愈性切除率是可以接受的,因为 ESD 具有创伤小、住院周期短、住院费用低等优点,且根据本研究,直肠 LST 多位于低位直肠(2 组病例低位直肠 LST 分别占 55.9% 和 57.8%),靠近齿状线,ESD 避免了行外科根治术,保留了患者肛门,保证患者术后的生活质量。本研究病灶直径 >50 mm 组的并发症发生率与 20~50 mm 病变类似。研究显示纤维化、巨大病灶、手术时间长、内镜操作不熟练以及肠镜的矛盾运动与穿孔的发生相关,其中纤维化是主要原因^[8-9]。本研究中 3 例

表 2 两组不同大小直肠侧向发育型肿瘤患者内镜黏膜下剥离术相关资料对比

观察指标	病灶直径 20~50 mm 组 (n=86)	病灶直径 >50 mm 组 (n=45)	P 值
标本大小[mm, 中位数(范围)]	40(20~55)	80(51~150)	<0.001
手术时间[min, 中位数(范围)]	60(20~200)	108(31~270)	<0.001
剥离速度[mm ² /min, 中位数(范围)]	15.7(2.1~49.1)	36.6(10.7~125.6)	<0.001
整块切除[例(%)]	84(97.7)	39(86.7)	0.034
完全切除[例(%)]	71(82.6)	34(75.6)	0.340
治愈性切除[例(%)]	68(79.1)	34(75.6)	0.645
并发症[例(%)]			
迟发性出血	5(5.8)	1(2.2)	0.621
穿孔	1(1.1)	2(4.4)	0.564
狭窄	1(1.1)	2(4.4)	0.564

穿孔均发生于术中,20~50 mm 组的 1 例发生于既往 ESD 术后瘢痕处,>50 mm 组发生 2 例(4.4%)穿孔,局部予以钛夹夹闭。孙辉等^[10]报道直径>50 mm 的 LST 行 ESD 治疗出血风险为 28.6%(4/14),本研究中大病灶组仅 1 例(2.2%)发生了迟发性出血,考虑与手术初期良好的止血相关,20~50 mm 组中有 5 例迟发性出血,其中 3 例病灶累及齿状线,有 1 例进行了 3 次内镜下止血,考虑与齿状线处血供丰富相关。食管环周病变 ESD 术后狭窄是比较常见的并发症,目前为止,报道巨大结直肠病变 ESD 术后出现狭窄的研究很少,Tang 等^[6]关于直径>40 mm 结直肠 LST 的 ESD 疗效评价研究中,ESD 术后狭窄率为 2.9%;Jung 等^[11]报道了 ESD 对于直径>10 cm 病变的可行性,并且在 ESD 术后未出现狭窄。本研究中有 9 例环 3/4 周以上的病变,其中 20~50 mm 组 1 例,>50 mm 组 8 例,2 组术后分别有 1 例(1.1%)、2 例(4.4%)狭窄,狭窄率与报道相似,3 例狭窄均为环周病变,这与病灶局部发生炎症反应修复创面后出现黏膜下层纤维化有关,其中 20~50 mm 组狭窄患者进行了 3 次球囊扩张,这与患者既往肛管手术亦有关系。

值得注意的是,病灶直径>50 mm 组的手术切除时间明显长于 20~50 mm 组,但前者切除速度更快。Hayashi 等^[7]、Nawata 等^[12]也报道了类似的结果。这种结果有以下可能的解释:首先,一旦内镜进入黏膜下层,简单、重复的剥离工作在大病灶中进行地更快。其次,20~50 mm 组有部分病变是非颗粒型,而>50 mm 组所有病灶均为颗粒型。Toyonaga 等^[13]报道非颗粒型 LST 的剥离速度比颗粒型慢。严重的黏膜下纤维化是困难 ESD 的独立危险因素,这种纤维化在非颗粒型 LST 中也更常见^[8-9],且本研究中虽然>50 mm 组高级别上皮内瘤变+癌的比例明显高于 20~50 mm 组,但伴随更多黏膜下纤维化黏膜下浸润的比例与 20~50 mm 组相比无统计学差异。因此,病灶直径较大组剥离速度较快。

综上,ESD 对治疗直肠巨大 LST 安全有效,但本研究是单中心、回顾性的,且样本量较小,期望未来有大型的前瞻性研究以进一步证明其疗效。

参 考 文 献

- [1] Kudo S. Endoscopic mucosal resection of flat and depressed types of early colorectal cancer [J]. *Endoscopy*, 1993, 25 (7): 455-461. DOI: 10.1055/s-2007-1010367.
- [2] Kaku E, Oda Y, Murakami Y, et al. Proportion of flat-and depressed-type and laterally spreading tumor among advanced colorectal neoplasia [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011, 9 (6): 503-508. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.03.018.
- [3] Se K, Lambert R, Allen JI, et al. Nonpolypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa [J]. *Gastrointest Endosc*, 2008, 68 (4 Suppl): S3-47. DOI: 10.1016/j.gie.2008.07.052.
- [4] Ikematsu H, Yoda Y, Matsuda T, et al. Long-term outcomes after resection for submucosal invasive colorectal cancers [J]. *Gastroenterology*, 2013, 144 (3): 551-559; quiz e14. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.12.003.
- [5] Miyamoto H, Ikematsu H, Fujii S, et al. Clinicopathological differences of laterally spreading tumors arising in the colon and rectum [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2014, 29 (9): 1069-1075. DOI: 10.1007/s00384-014-1931-x.
- [6] Tang XW, Ren YT, Zhou JQ, et al. Endoscopic submucosal dissection for laterally spreading tumors in the rectum ≥ 40 mm [J]. *Tech Coloproctol*, 2016, 20 (7): 437-443. DOI: 10.1007/s10151-016-1459-x.
- [7] Hayashi Y, Shinozaki S, Sunada K, et al. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection for superficial colorectal tumors more than 50 mm in diameter [J]. *Gastrointest Endosc*, 2016, 83 (3): 602-607. DOI: 10.1016/j.gie.2015.08.037.
- [8] Mizushima T, Kato M, Iwanaga I, et al. Technical difficulty according to location, and risk factors for perforation, in endoscopic submucosal dissection of colorectal tumors [J]. *Surg Endosc*, 2015, 29 (1): 133-139. DOI: 10.1007/s00464-014-3665-9.
- [9] Sato K, Ito S, Kitagawa T, et al. Factors affecting the technical difficulty and clinical outcome of endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors [J]. *Surg Endosc*, 2014, 28 (10): 2959-2965. DOI: 10.1007/s00464-014-3558-y.
- [10] 孙辉, 柳堤, 金士毛. 高龄患者结直肠侧向发育型肿瘤内镜治疗后并发出血的临床分析 [J]. *中华消化内镜杂志*, 2017, 34 (11): 806-808. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2017.11.012.
- [11] Jung DH, Youn YH, Kim JH, et al. Endoscopic submucosal dissection for colorectal lateral spreading tumors larger than 10 cm: is it feasible? [J]. *Gastrointest Endosc*, 2015, 81 (3): 614-620. DOI: 10.1016/j.gie.2014.09.001.
- [12] 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.

- [13] Toyonaga T, Man-i M, Fujita T, et al. Retrospective study of technical aspects and complications of endoscopic submucosal dissection for laterally spreading tumors of the colorectum [J]. Endoscopy, 2010, 42 (9): 714-722. DOI: 10.1055/s-0030-1255654.

(收稿日期:2018-04-10)

(本文编辑:朱悦)