·论著·

内镜黏膜下剥离术治疗下咽早期癌及癌前病变的临床价值(含视频)

扫码查看视频

赵锐　包郁　周凌霄　张真铭　刘武松　黄洁
四川省肿瘤医院 电子科技大学医学院附属肿瘤医院内镜诊治部,成都 610041
通信作者:包郁,Email: baoyu514@163.com

【摘要】 **目的**　探讨内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection,ESD)治疗下咽早期癌及癌前病变的有效性及安全性。**方法**　回顾性分析 2015 年 12 月—2019 年 5 月在四川省肿瘤医院接受 ESD 的 23 例下咽早期癌及癌前病变患者的临床资料。**结果**　23 例患者共 30 处病灶纳入研究,患者均为男性,平均年龄 60.3 岁(47~72 岁)。23 例患者中,13 例伴同时性食管癌,3 例伴异时性食管癌,7 例伴同时性食管高级别上皮内瘤变。患者均成功完成 ESD,平均手术时间 74 min,整块切除率 100%。术后病理提示 21 处为高级别上皮内瘤变、8 处为黏膜内癌、1 处为黏膜下深浸润癌。水平切缘阳性 2 例,垂直切缘阳性 1 例,治愈性切除率 90%。术中及术后无严重出血、穿孔、呼吸困难等并发症。**结论**　ESD 治疗下咽早期癌及癌前病变安全可行,值得在临床中推广应用。

【关键词】 下咽肿瘤;　鼻咽癌;　内镜黏膜下剥离术
基金项目:国家重点研发计划(2016YFC1303601)
DOI:10.3760/cma.j.cn321463-20191203-00599

Endoscopic submucosal dissection for superficial hypopharyngeal carcinomas (with video)

Zhao Rui, Bao Yu, Zhou Lingxiao, Zhang Zhenming, Liu Wusong, Huang Jie
Department of Endoscopy Center, Sichuan Cancer Hospital, The Affiliated Cancer Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610041, China
Corresponding author: Bao Yu, Email: baoyu514@163.com

【**Abstract**】 **Objective**　To evaluate the efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection (ESD) for early hypopharyngeal carcinoma and precancerous lesions. **Methods**　Data of 23 patients with early hypopharyngeal carcinoma and precancerous lesions who underwent ESD in Sichuan Cancer Hospital from December 2015 to May 2019 were analyzed. **Results**　A total of 23 patients with 30 lesions were enrolled in the study. All patients were male, with mean age of 60.3 years (ranged 47-72). Of the 23 patients, 13 had synchronous esophageal cancer, 3 had metachronous esophageal cancer, and 7 high-grade intraepithelial neoplasia(HGIN) of the esophagus. The mean procedure time was 74 minutes. The en bloc resection rate was 100%. Pathological results revealed that 21 lesions were HGIN, 8 lesions were intramucosal carcinoma and 1 lesion had tumor invasion of the submucosa. Two patients had positive horizontal margin and 1 patient had positive vertical margin. The curative resection rate was 90%. No bleeding, perforation or dyspnea occurred during or after ESD. **Conclusions**　ESD is safe and effective for early hypopharyngeal cancer and precancerous lesions.

【**Key words**】 Hypopharyngeal neoplasms;　Nasopharyngeal carcinoma;　Endoscopic submucosal dissection
Fund program: National Key Research and Development Project (2016YFC1303601)
DOI:10.3760/cma.j.cn321463-20191203-00599

下咽又称喉咽,为咽的三个部分中最下的部分,是消化管与呼吸道的共同通道。下咽癌患者发病位置隐匿,早期缺乏特异性症状,易被误诊为慢性咽炎或咽异感症,确诊时大多数已为中、晚期。传统的外科手术方式虽可完整切除肿瘤,但切除范围广、创伤过大,易造成严重的并发症,并严重影响

患者的生活质量。内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)已广泛的应用于早期消化道癌及癌前病变的治疗,具有安全性高、创伤小、恢复快、效果好、花费少等优点。本研究对近 4 年在我院因下咽部早期癌及癌前病变行 ESD 治疗的患者病例资料进行了回顾性总结和分析,报道如下。

资料与方法

一、一般资料

2015 年 12 月—2019 年 5 月,在四川省肿瘤医院因下咽黏膜病变接受 ESD 治疗的患者,满足以下纳入标准者进入本次研究:(1)术前活检病理学确诊为高级别上皮内瘤变或鳞状细胞癌;(2)术前放大内镜精细诊断排除局部深浸润;(3)影像学资料排除淋巴结转移和远处转移;(4)患者本人及直系亲属充分知情同意。研究资料包括患者的病例资料、内镜手术情况、病理报告、功能评定、随访情况等。本研究通过了四川省肿瘤医院医学伦理委员会伦理审查(审批号:SCCHEC-03-2015-002)。

二、方法

1.术前准备:患者术前均接受放大胃镜检查评估病灶浸润深度位于黏膜内,颈胸部增强 CT、腹部超声排除了淋巴结转移及远处转移。所有患者术前签署知情同意书,术前 6 h 禁食、禁饮。ESD 操作均在插管全麻下进行,采用 5.5 F 超细气管导管。

2.ESD 步骤(图 1):(1)染色:插管麻醉成功后,镜下予以西甲硅油乳剂稀释液及生理盐水冲洗病灶,1.2%卢戈氏碘液对病灶区域染色以显示病灶范围;(2)标记:Dual 刀高频电凝标记,围绕距离病变5 mm部位点状式标记一周;(3)黏膜下注射:黏膜下注射 1∶10 000肾上腺素生理盐水+0.5%亚甲兰+1%玻璃酸钠注射液混合溶液;(4)黏膜预切开:以 Dual 刀围绕标记点外进行全周黏膜预切开;(5)黏膜下剥离:隆起病变后用 Dual 刀进行黏膜下剥离,出血时用 Dual 刀或高温止血钳止血并冲洗创面,剥离时利用先端帽充分暴露分离切割面;(6)创面处理:病灶完整剥离后用止血钳对裸露血管电凝处理,预防术后出血的发生。

3.标本处理及术后病理:离体标本延展开后予以细针固定,标本板浸于福尔马林(40%甲醛)溶液固定 24 h,病灶间隔 2~3 mm 连续切片(图 2)。病灶在内镜下被整块切除并获得单块标本为整块切除,且水平切缘和垂直切缘均未见肿瘤细胞累及则称为完全切除;达到完全切除且无淋巴结转移风险者为治愈性切除。

4.术后处理及随访:术后患者均经鼻内镜下置入鼻胃管,并转至 ICU 行气管插导管拔管。拔管前均予甲泼尼龙琥珀酸钠 40 mg 静脉推注以预防喉水肿,预防感染、液体支持等处理。术后的第 3、6、12 个月复查胃镜,以后每年接受 1 次胃镜复查。术后

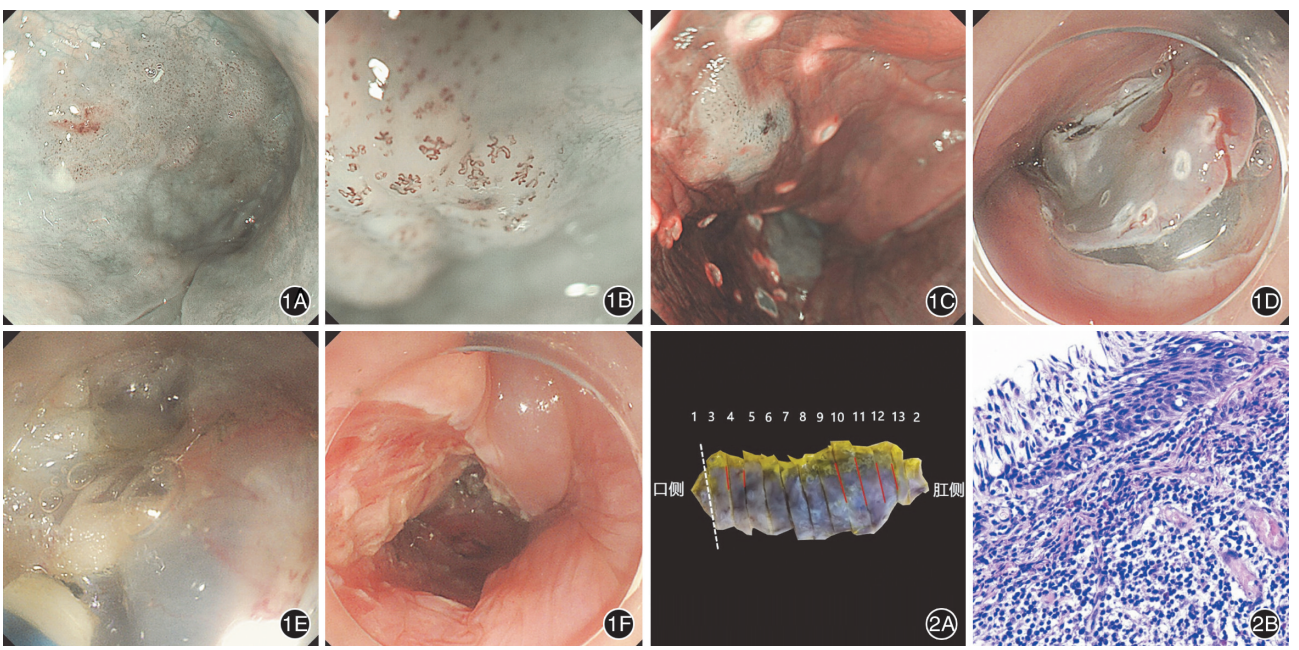

图 1　内镜黏膜下剥离术治疗下咽部早期癌、癌前病变　1A:窄带光成像(NBI)模式观察左侧梨状窝病变;1B:放大 NBI 模式下观察病灶;1C:碘染联合 NBI 模式下标记;1D:预切开;1E:黏膜下剥离;1F:术后创面　**图 2**　下咽部早期癌、癌前病变经内镜黏膜下剥离术后标本 2A:术后标本病理复原图;2B:病理检查　HE　×20

6 个月、1 年行颈胸部增强 CT 检查,以判断是否存在淋巴结或远处转移。

结　果

本研究共有 23 例患者 30 处病灶纳入研究,患者均为男性,年龄 47~72 岁,平均 60.3 岁。患者均有长期吸烟史、长期饮酒史。病灶位于下咽后壁 7 处,梨状窝 20 处(左侧梨状窝 13 处、右侧梨状窝 7 处),环后区 3 处;病变长径 10~50 mm,平均25 mm;术前活检为高级别上皮内瘤变 29 处,低级别上皮内瘤变 1 处;并发食管高级别上皮内瘤变 7 处、同时性食管癌 13 处、异时性食管癌 3 处。

患者均成功行 ESD,手术时间 38~157 min,平均 74 min,术中无严重出血、穿孔等严重并发症。整块切除 30 处(100%),完全切除 27 处(90%,水平切缘阳性 2 处,垂直切缘阳性 1 处),治愈性切除 27 处(90%)。术后病理为高级别上皮内肿瘤 21 处(70%)、黏膜内鳞癌 8 处(26.7%)、黏膜下浸润癌 1 处(33.3%),无脉管浸润。

23 例患者术后均直接送入 ICU 复苏观察,由 ICU 医生评估后拔出气管导管(于 24 h 内拔管者 14 例,1~3 d 拔管者 5 例,>3 d 拔管者 4 例),平均 3 d 后恢复进流食。术后 4 例患者出现严重喉水肿,余无严重并发症。患者住院 7~20 d,平均 11 d。

术后随访 3~44 个月,平均 17.9 个月,随访期内 1 例患者在术后 2 年死于食管癌术后纵隔淋巴结复发侵犯气管所致大出血;1 例患者术后 29 个月复查发现舌体癌,已行外科手术及放射治疗,目前继续随访中。1 例水平切缘阳性的患者在随访 2 年内多次复查未见确切残留病灶,考虑为标本制片中技术问题所致,故未追加治疗;另 1 例随访 3 个月后复查胃镜见局部肿瘤残留,再次行 ESD,术后病理为高级别上皮内瘤变,切缘阴性。1 例垂直切缘阳性的患者术后 1 个月追加了放疗。

讨　论

下咽癌占全身恶性肿瘤的 0.15%~0.24%,占头颈部恶性肿瘤的 2%。绝大多数(95%)为鳞状细胞癌[1]。下咽癌患者早期缺乏特异性症状,其病理呈现出易黏膜下播散、易发生局部淋巴结转移的特点,故难以早期发现。通常的诊断方法包括喉镜检查、颈部检查、CT 检查和 MRI 检查,但通常上述检查发现时多已为中晚期。以往的胃镜检查中,下咽不在检查范围内,因此易导致下咽早癌的漏诊。为提高下咽癌的早期诊断率,需要提高消化内镜医师的重视度。胃镜较喉镜诊断下咽早癌有着明显的优势:(1)高清胃镜分辨率远高于喉镜,易于发现黏膜细微改变;(2)窄带光成像放大胃镜可对局部病变精细观察,准确靶向活检,而喉镜目前无放大功能;(3)胃镜具有注气功能,观察梨状窝及环后区要远优于喉镜;(4)胃镜操控灵活,各方向检查无死角,而通常的喉镜仅具有上下旋钮。目前我院胃镜检查中要求必须观察下咽部,下咽癌的早期发现率有了明显提高。本组研究中的 23 例患者 30 处病灶均在胃镜检查中首诊发现。我们既往的研究也证实了在上消化道内镜检查中常规观察下咽可以提高下咽癌的检出率[2]。

下咽与食管同属上消化道,既往的研究显示食管鳞癌与咽喉部鳞癌有着相同的致病因素,都与吸烟、饮酒有着紧密的关系,而且二者常相伴随[3]。Watanabe 等[4]发现每 70 例食管癌患者中就可能发现 1 例并发咽部病变。本组的 23 例患者均为男性,均伴有食管癌或癌前病变。患者均有长期吸烟、饮酒史,这或许与男性较女性更多有烟酒嗜好相关。我们建议对男性食管癌患者进行胃镜检查时应高度重视下咽部。本组 7 例并发食管高级别上皮内肿瘤的患者全部选择下咽、食管病变在同次进行 ESD 治疗。同时行下咽及食管 ESD 具有降低手术费用、不延长住院时间、减轻患者二次手术的麻醉风险、避免患者两次手术的恐惧心理、安全性高等优点,因此我们推荐下咽早癌伴食管早癌的患者可在同次行 ESD。13 例并发同时性食管癌的患者先于胸外科行食管癌根治手术,术后 1~3 个月行下咽 ESD。下咽黏膜无黏膜肌层,癌细胞极易向黏膜下层播散。因此我们建议对已行食管癌根治术的下咽早癌患者应尽早行 ESD,以避免下咽病灶进一步进展。Matsubara 等[5]对 679 例食管癌根治术后的患者进行了 5 年随访,发现容易出现异时性的下咽癌。本研究中有 3 例患者是在食管癌根治术后1~4 年的随访期间胃镜检查发现了下咽病变。因此,我们建议对食管癌术后患者,应定期内镜检查及长期随访,以免漏诊。

早期下咽癌行传统外科开放性手术虽然可以根治性地切除肿瘤,但创伤大,易造成咽瘘、吞咽困难、饮水呛咳等严重并发症,严重影响患者生活质量。Steiner 等[6]报道了经口激光微创手术治疗下咽癌,该术式对部分早期下咽癌患者能达到良好的根治性切除和咽喉功能保全的作用。但该术式对于基底广泛、

周围组织结构受侵而难以完全暴露的病变,无法进行根治性切除。本组中 30 处病灶均呈平坦型病变,大部分病灶累及多个解剖区域,少数甚至向下侵犯食管入口,激光治疗难以对这类病灶进行完整切除。

ESD 技术成熟,但在下咽早癌的应用较少,国外日本有部分研究报道[7-10],国内仅有少量病例报道[11-12]。下咽部为高度皱襞化的狭窄腔隙性器官,手术难度相对较高。我们的经验如下:(1)气管导管的选择。通常选用 5.5 F 的超细气管导管,过粗的气管导管使得咽腔更为狭小,进而影响内镜的操作。(2)体位的选择。不同部位的病灶应选择合理的体位来充分暴露病灶,如病灶位于环后区应选择仰卧位并需助手充分抬高下颌。合理的体位可以使得 ESD 过程中视野始终保持清晰。(3)先端帽的选择。下咽空间狭窄,内镜先端帽应选择短头或锥形帽,其顶部距内镜镜头 2~3 mm 即可,这样可以在梨状窝及环后区的剥离更灵活,更容易进至黏膜下层。(4)黏膜下注射。下咽部缺乏黏膜肌层,故注射时进针不宜过深,注射液可选择透明质酸以充分抬起病变、避免反复注射引起局部黏膜破损。(5)体外牵引。下咽较大的病变在剥离部分病灶后可采用钛夹+牙线或圈套器牵引的方式提拉病灶,清晰暴露黏膜下层次。但下咽黏膜较薄,牵引时因注意力度,避免病灶撕裂破损。通过以上方式,本组中 30 处病灶均完整切除,术中无严重出血、穿孔等并发症。

本组患者 ESD 术后病理中有 2 例水平切缘阳性及 1 例垂直切缘阳性。对水平切缘阳性的患者追加 ESD 是可行的,但是应注意术后及时复查,一旦确认病灶则应尽早再次 ESD。垂直切缘阳性的患者如无脉管浸润、影像学检查未发现淋巴结转移者可追加放射治疗。本组中有 4 例患者超过3 d拔除气管导管,这 4 例患者病灶范围较大,均已累及喉部,术后出现声门周围较严重的水肿。静脉予以激素消肿后,在 ICU 经评估后均予以安全拔管。本组研究中未出现术后出血、皮下气肿、临时性气管切开、咽喉及食管入口狭窄等并发症,故重视 ESD 术中细节及围手术期规范管理下,下咽 ESD 是一种安全的微创治疗手段。

综上所述,ESD 治疗下咽早期癌及癌前病变安全可行,具有创伤小、并发症少和疗效可靠等优点。本研究的不足之处为样本例数偏少,且本院未开展经口激光手术,无法与之进行对比研究。

利益冲突　所有作者声明不存在利益冲突

(本文视频地址:http://www.xhnj.com/video/1008317.htm)

参 考 文 献

[1] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会头颈外科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会头颈外科学组. 下咽癌外科手术及综合治疗专家共识[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2017,52(1):16-24. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2017.01.004.

[2] 赵锐, 包郁, 庄翔, 等. 上消化道内镜在下咽并发食管多原发癌中的诊断价值[J].中华消化内镜杂志,2015,32(6):413-415. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2015.06.018.

[3] Zeka A, Gore R, Kriebel D. Effects of alcohol and tobacco on aerodigestive cancer risks: a meta-regression analysis[J]. Cancer Causes Control, 2003, 14(9): 897-906. DOI: 10.1023/b:caco.0000003854.34221.a8.

[4] Watanabe A, Tsujie H, Taniguchi M, et al. Laryngoscopic detection of pharyngeal carcinoma in situ with narrowband imaging[J]. Laryngoscope, 2006, 116(4): 650-654. DOI: 10.1097/01.mlg.0000204304.38797.34.

[5] Matsubara T, Yamada K, Nakagawa A. Risk of second primary malignancy after esophagectomy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(23): 4336-4341. DOI: 10.1200/JCO.2003.12.074.

[6] Steiner W, Ambrosch P, Hess CF, et al. Organ preservation by transoral laser microsurgery in piriform sinus carcinoma[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2001, 124(1): 58-67. DOI: 10.1067/mhn.2001.111597.

[7] Shimizu Y, Yamamoto J, Kato M, et al. Endoscopic submucosal dissection for treatment of early stage hypopharyngeal carcinoma[J]. Gastrointest Endosc, 2006, 64(2): 255-259; discussion 260-262. DOI: 10.1016/j.gie.2006.01.049.

[8] Iizuka T, Kikuchi D, Hoteya S, et al. Endoscopic submucosal dissection for treatment of mesopharyngeal and hypopharyngeal carcinomas[J]. Endoscopy, 2009, 41(2): 113-117. DOI: 10.1055/s-0028-1119453.

[9] Okada K, Tsuchida T, Ishiyama A, et al. Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection for en bloc resection of superficial pharyngeal carcinomas[J]. Endoscopy, 2012, 44(6): 556-564. DOI: 10.1055/s-0032-1309720.

[10] Hanaoka N, Ishihara R, Takeuchi Y, et al. Endoscopic submucosal dissection as minimally invasive treatment for superficial pharyngeal cancer: a phase II study (with video)[J]. Gastrointest Endosc, 2015, 82(6): 1002-1008. DOI: 10.1016/j.gie.2015.06.021.

[11] 崔钊, 俞江平, 王实. 下咽部早癌及癌前病变内镜黏膜下剥离术治疗的可行性研究(含视频)[J].中华消化内镜杂志, 2018, 35(12): 921-922. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2018.12.012.

[12] 何梦江, 陈巍峰, 张轶群, 等. 内镜黏膜下剥离术治疗下咽部浅表癌的临床价值研究(含视频)[J].中华消化内镜杂志, 2019, 36(3): 188-192. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2019.03.008.

(收稿日期:2019-12-03)

(本文编辑:周昊)