

·论著·

早期下咽癌及其癌前病变内镜黏膜下剥离术治疗价值

公宇 张月明 朱继庆 贺舜 窦利州 刘勇 柯岩 刘旭东 刘雨蒙 伍海锐
律颖 王贵齐

国家癌症中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内镜科, 北京 100021

通信作者: 王贵齐, Email: wangguiqi@126.com

【摘要】 目的 评价早期下咽癌及其癌前病变行内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)治疗的有效性和安全性。**方法** 2013年8月—2019年8月,在中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内镜科接受下咽部ESD治疗,经病理确诊为早期下咽癌及其癌前病变的41例病例纳入回顾性分析,主要观察手术完成率、手术用时、整块切除率、R0切除率、并发症发生情况以及复发情况。**结果** 41例均顺利完成ESD,手术成功率为100.0%,平均用时49.1 min(10~110 min)。54处病变实施整块切除,整块切除率为98.2%(54/55),其中41处水平和垂直切缘均阴性,R0切除率为74.5%(41/55)。55处病变切除过程中均存在创面少量渗血,予热活检钳电凝成功止血。无一例发生穿孔,有2例(4.3%)术后出现迟发性出血,于急诊内镜下止血成功。术后复查内镜,1例(2.2%)出现食管入口狭窄,经多次水囊扩张后解除梗阻。随访3~72个月,中位时间18个月,1例发现下咽部同部位黏膜病变再次行ESD治疗。随访至2020年10月,未再见病变残留及复发。**结论** ESD治疗早期下咽癌及其癌前病变总体疗效和安全性较好,具有较好的临床应用价值。

【关键词】 下咽肿瘤; 早期癌; 癌前病变; 内镜黏膜下剥离术

基金项目: 国家重点研发计划(2016YFC1302800, 2018YFC1313103); 深圳市“医疗卫生三名工程”(SZSM201911008); 协和创新工程项目(2016-I2M-1-001, 2017-I2M-1-001, 2019-I2M-2-004); 协和青年基金(2017320012)

Endoscopic submucosal dissection for early hypopharyngeal carcinoma and precancerous lesions

Gong Yu, Zhang Yueming, Zhu Jiqing, He Shun, Dou Lizhou, Liu Yong, Ke Yan, Liu Xudong, Liu Yumeng, Wu Hairui, Lyu Ying, Wang Guiqi

National Cancer Center; Department of Endoscopy, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Corresponding author: Wang Guiqi, Email: wangguiqi@126.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate the efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection (ESD) for early hypopharyngeal carcinoma and precancerous lesions. **Methods** Clinical data of 41 patients who received ESD for early hypopharyngeal carcinoma and precancerous lesions from August 2013 to August 2019 in the Department of Endoscopy of Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College were retrospectively analyzed. Main outcome measurements included operation completion rate, operation time, en bloc resection rate, R0 resection rate, complication rate and recurrence. **Results** ESD was successfully completed in all 41 cases, with a success rate of 100.0% and a mean time of 49.1 min (ranged 10-110 min). Fifty-four lesions underwent en bloc resection, with an en bloc resection rate of 98.2% (54/55), of which 41 had negative horizontal and vertical margins, and the R0 resection rate was 74.5% (41/55). During the operation of 55 lesions, there was a small amount of blood

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20210115-00042

收稿日期 2021-01-15 本文编辑 顾文景

引用本文: 公宇, 张月明, 朱继庆, 等. 早期下咽癌及其癌前病变内镜黏膜下剥离术治疗价值[J]. 中华消化内镜杂志, 2022, 39(9): 691-694. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20210115-00042.



oozing on the wound surface, and electrocoagulation with thermal biopsy forceps could successfully stop the bleeding. No perforation occurred, and 2 cases (4.3%) had delayed bleeding after ESD, and hemostasis was successful under emergency endoscopy. Postoperative endoscopy showed that 1 case (2.2%) had esophageal entrance stenosis, and the obstruction was relieved after repeated water balloon dilatation. The follow-up period ranged from 3 to 72 months, and the median time was 18 months. One case was found to have mucosal lesions in the same part of the hypopharynx and received ESD treatment again. Follow-up to October 2020, no residual lesions and recurrence were found. **Conclusion** ESD is a safe and effective option for the treatment of early hypopharyngeal carcinoma and precancerous lesions, which is worthy of clinical application.

【Key words】 Hypopharyngeal neoplasms; Early-stage cancer; Precancerous lesions; Endoscopic submucosal dissection

Fund program: National Key Research and Development Program of China (2016YFC1302800, 2018YFC1313103); 'Sanming Project of Medicine' in Shenzhen (SZSM201911008); CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (2016-I2M-1-001, 2017-I2M-1-001, 2019-I2M-2-004); PUMC Youth Fund (2017320012)

近年来,随着窄带光成像(narrow band imaging, NBI)内镜和放大内镜的广泛使用,早期下咽癌的检出率呈逐渐升高趋势^[1]。以往作为下咽癌临床标准治疗方案的外科手术切除或放化疗,因其存在语言功能丧失、吸入性肺炎和吞咽功能障碍等并发症,即便下咽癌在早期被发现,经其治疗后患者的生活质量亦受到极大影响^[2]。内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)因能获得更高的整块切除率和更低的局部复发率,且花费低、创伤小,目前已广泛应用于消化道早期癌的治疗,并且这一技术也正逐步应用于早期下咽癌的治疗。本研究对近几年在我院接受ESD治疗的早期下咽癌及其癌前病变病例进行了回顾性观察,旨在评价早期下咽癌及其癌前病变行ESD治疗的有效性和安全性。

对象与方法

1. 观察对象:本研究已通过我院伦理委员会审批(NCC2016M-04),将2013年8月—2019年8月在我院内镜科接受下咽部ESD治疗,经病理确诊为早期下咽癌及其癌前病变者纳入本项回顾性观察。共纳入41例患者,男40例(97.6%)、女1例(2.4%),平均年龄58.4岁(39~74岁),33例(80.5%)有长期吸烟史,36例(87.8%)有长期饮酒史,33例(80.5%)合并同时性或异时性食管癌。合计55处早期下咽癌及其癌前病变,其中位于梨状窝43处(左侧梨状窝18处、右侧梨状窝25处),下咽后壁9处,环后3处。

2. 治疗过程:患者术前禁食水6h。行全麻气管插管下ESD治疗,操作步骤同常规。术后放置胃管行胃肠减压,注意引流量及引流液颜色,注意口腔是

否有出血、胸痛等症状或体征变化。所有患者术后24h内拔除气管插管,在拔除气管插管前给予30mg地塞米松静脉推注,预防因急性喉头水肿引起的呼吸困难。术后1~2d补液、禁食水,常规使用抗生素预防感染。术后第3天,如无出血及颈部皮下气肿等,则拔除胃管予流质饮食;如有呕血等不适,则及时进行急诊内镜检查 and 对症处理。术后第3、6、12个月予内镜复查,以后每年复查1次内镜和CT。

3. 观察指标:主要观察手术完成率、平均用时、整块切除率、R0切除(整块切除且水平和垂直切缘均阴性)率、术中和术后并发症发生情况、随访复发情况等。

结果

1. 手术情况:本组均顺利完成手术,平均手术用时49.1min(10~110min)。54处病变实施整块切除,整块切除率为98.2%(54/55);1处实施片状切除。切除病变平均长径2.57cm(0.5~5.0cm)。

2. 术后病理:41处水平和垂直切缘均阴性,R0切除率为74.5%(41/55);其余14处(25.5%)水平切缘阳性。术后病理诊断:低级别上皮内瘤变4处,高级别上皮内瘤变35处,鳞状细胞癌16处。

3. 并发症:55处病变切除过程中均存在创面少量渗血,予热活检钳电凝均可成功止血。2例(4.3%)术后出现迟发性出血,于急诊内镜下止血成功。本组无一例穿孔。术后复查内镜,1例(2.2%)出现食管入口狭窄,经多次水囊扩张后解除梗阻。

4. 术后随访:术后随访3~72个月,中位时间18个月。2例失访;3例死亡,其中2例因食管癌复发死亡、1例因肺部感染死亡;1例发现下咽部同部

位黏膜病变,再次行ESD治疗。随访至2020年10月,未见病变残留及复发。

讨 论

绝大多数下咽癌为鳞状细胞癌,其发生率低于其他头颈部恶性肿瘤,在头颈部鳞状细胞癌中占3%~5%^[3-4]。下咽癌发现时多为晚期,70%~85%的病例诊断时已经属于Ⅲ期或Ⅳ期^[5]。早期下咽癌患者往往缺乏特异性体征,常规的影像学检查只能发现较大的病变。虽然放大内镜及NBI技术的出现,使越来越多的早期下咽癌被诊断,但是早期下咽癌的检出率仍低至6.3%^[6]。因此,有针对性地对特定人群进行检查有助于提高早期病变的检出率。

有研究指出多数下咽癌患者为有长期吸烟和饮酒史的男性^[7],这一点与本研究纳入患者的基本特征相符。头颈部肿瘤合并有第二原发肿瘤的概率很高,尤其是下咽癌合并原发性食管鳞癌的发生^[8],本研究纳入的下咽患者中有33例合并有同时性或异时性食管癌,对于这一现象可以用“区域性癌化理论”来解释,下咽和食管均是鳞状上皮被覆,在相同的危险因素刺激之下,产生同时性或异时性癌的概率增加^[9]。因此,在临床工作中对于有长期烟酒史且有食管癌病史的男性患者,应警惕有下咽癌的发生,内镜医师在内镜检查过程中对该区域需重点观察。常规的上消化内镜检查多以食管为检查起点进行依次观察,而笔者所在的内镜中心要求在胃镜检查时必须从口腔进行观察,利用白光和NBI模式结合进行观察,能有效避免早期咽部病变的漏诊。此外,在早期下咽癌的发现方面,消化内镜检查与鼻咽喉镜检查相比具有一定优势(如高清放大功能)。因此,消化内镜医师在日常工作中不应仅观察消化道的病变,对进镜所经过的其他部位的观察和检查前病史的详细询问也非常重要。

ESD在早期食管癌、胃癌和结直肠癌的治疗中已经是一种非常成熟和公认的技术,但在早期下咽癌的治疗中并未得到广泛应用。以往,早期下咽癌的标准治疗方式是外科手术或根治性放疗。传统的外科手术(部分喉切除术)在早期下咽癌治疗上有很好的效果,五年局部控制率可以达到79.6%,但围手术期死亡率较高(9%),且三年总生存率仅为40%^[9]。虽然T1-N0和T2-N0病变接受根治性放疗患者的五年疾病相关生存率分别超过90%和70%,但是大多数患者在接受头颈部放射治疗过程

中会发生难以避免的不良反应,如黏膜炎、疲劳、味觉丧失、放射性皮炎和口干症等^[10],更有甚者,一部分患者会出现严重后期毒性反应,如喉软骨炎、吞咽困难、需要长期肠内饲喂、持续的黏膜溃疡、需要扩张的咽部狭窄和需要气管切开的喉头水肿。与此同时,下咽是咽、喉及食管之间的接口,涉及吞咽、呼吸及发声等重要功能,因此对于早期下咽癌的治疗,保留器官的功能对患者术后的生活质量具有非常大的影响。本研究中,46例(55处病灶)接受了ESD治疗,54处整块切除(98.2%),2例发生术后迟发性出血,1例出现食管入口狭窄(由于下咽病变累及颈段食管,ESD术中切除了部分食管黏膜所致),无一例穿孔,可见采用ESD治疗不仅能够达到病灶区域的完整切除,还具有手术创伤小、保留原解剖结构不影响喉功能、手术并发症少等优点,极大地改善了患者术后生活质量。Muto等^[11]在2011年报道的一项研究中随访了104例患者,共计148处咽部病变,中位随访时间为43个月(3~96个月),五年生存率71%,疾病相关的五年生存率96%。另一项同样来自日本的研究报道,ESD治疗早期下咽癌的五年生存率为80.7%,疾病相关的五年生存率为100%^[12]。本研究中位随访21个月,随访期间患者死亡的主要原因不是早期下咽病变而是与之同时存在的食管癌复发或其他基础疾病。值得注意的是,在随访过程中,患者存在下咽局部复发以及早期食管癌,所以在复查过程中同时进行鼻咽喉镜和胃镜检查非常必要。

本研究中R0切除率为74.5%,相较早期食管癌ESD治疗90%的R0切除率来说是偏低的。但这是因为下咽位置狭窄,在进行ESD治疗过程中,Dual刀的刀头有时只能紧贴病灶边缘进行切割,容易造成病变标本的侧切缘阳性及标本切缘的烧灼,所以R0切除率偏低,可能并不影响手术效果。而且所有病变在进行ESD前经过了染色,于病变外0.5 cm处做好标记。因此,即使术后病理报告水平切缘阳性,也可以先定期随访,待证实有病变的残留或复发再进行下一步的治疗,而本研究中随访结果也证实了这一点。

早期下咽癌的ESD治疗原则多借鉴于早期食管癌的ESD治疗。即使下咽癌与食管癌属相同类型的癌,但由于下咽不存在黏膜肌层,食管和下咽区域的病理特征不同,下咽癌更易出现淋巴结转移。与食管的早期癌相比,下咽癌的T分期并不是取决于病变的浸润深度,而是与病变的大小相关,这对下

咽病变治疗后是否存在淋巴结转移的风险很难有指导作用。Taniguchi 等^[13]指出,ESD 治疗早期下咽癌术后病理评估病变浸润深度>1 000 μm 与淋巴结的转移密切相关。同时,有研究指出,采用单因素分析发现下咽表浅癌淋巴结转移与肿瘤浸润深度>1 000 μm 、高级别出芽和脉管侵犯相关,后续的多因素分析指出肿瘤浸润深度>1 000 μm 才是与早期下咽癌淋巴结转移相关的独立危险因素^[14]。因此,早期下咽癌 ESD 术后存在淋巴结转移风险因素时,均需要追加治疗。但与早期下咽癌淋巴结转移相关的风险因素,仍需要更多的临床研究来进一步明确。

实际操作中,ESD 治疗早期下咽癌难度还是大于早期食管癌。因为下咽的解剖位置狭小,常无法充分暴露病变,再加上环状软骨及咽喉壁等结构的阻挡,内镜难以进行稳定的停留及连续的切割。

本中心是国内进行早期下咽癌 ESD 治疗较早的诊疗中心,从学习国外的治疗经验、与头颈外科合作使用咽部支撑喉镜帮助下完成下咽 ESD 治疗,到现在仅依靠透明帽完成整个治疗过程,期间也积累了一些经验:(1)全麻下,患者多采用左侧卧位,使用碘液对病变进行染色,但需要注意碘液有时会从患者嘴角溢出烧伤脸部皮肤,所以术前需在患者嘴角垫一块酒精纱布以防止皮肤的烧伤;(2)进行 ESD 时,术中使用 CO_2 气体,能够加快气体的吸收,避免由于穿孔引起的皮下气肿压迫气管;(3)下咽不存在黏膜肌层,在进行黏膜下注射时抬举会非常充分,所以注射时助手不需使用太大力气注射,过度抬举反而会增加剥离的难度;(4)透明帽的使用,有助于镜身钻入黏膜下层进行剥离,一些困难部位的下咽 ESD 也可以使用牙线牵引来帮助暴露;(5)术后严密监测患者的生命体征,若术中对喉部影响较大时,建议带气管插管进入 ICU 观察,所有患者术后给予激素治疗,以减轻手术部位水肿对气道的压迫,待患者呼吸平稳后再拔除气管插管。

综上,对于早期下咽癌及其癌前病变的治疗,ESD 是较为安全和有效的。但早期下咽癌有复发风险,内镜治疗后需要更长的随访时间来评价其远期疗效。由于目前尚无早期下咽癌 ESD 治疗的指南和适应证,因此仍需更多的前瞻性或多中心的研究来共同探讨。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 公宇:直接参与,文章撰写;张月明、朱继庆、贺舜、窦利州、刘勇、柯岩、刘旭东、刘雨蒙、伍海锐、律颖:工作支持;王贵齐:文章撰写,工作支持

参 考 文 献

- [1] 倪晓光.窄带成像内镜在早期下咽癌诊断中的应用[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2016,51(2):104. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2016.02.006.
- [2] Pesko P, Sabljak P, Bjelovic M, et al. Surgical treatment and clinical course of patients with hypopharyngeal carcinoma[J]. Dis Esophagus, 2006, 19(4): 248-253. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2006.00585.x.
- [3] Takes RP, Strojan P, Silver CE, et al. Current trends in initial management of hypopharyngeal cancer: the declining use of open surgery[J]. Head Neck, 2012, 34(2): 270-281. DOI: 10.1002/hed.21613.
- [4] Suzuki M, Fujii T, Yoshii T, et al. Trends in the detail of the stage and survival rate in hypopharyngeal cancer over 20 years [J]. Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho, 2016, 119(7): 949-954.
- [5] Hall SF, Groome PA, Irish J, et al. The natural history of patients with squamous cell carcinoma of the hypopharynx[J]. Laryngoscope, 2008, 118(8): 1362-1371. DOI: 10.1097/MLG.0b013e318173dc4a.
- [6] Rikitake R, Ando M, Saito Y, et al. Current status of superficial pharyngeal squamous cell carcinoma in Japan[J]. Int J Clin Oncol, 2017, 22(5): 826-833. DOI: 10.1007/s10147-017-1135-9.
- [7] Kwon DI, Miles BA. Hypopharyngeal carcinoma: do you know your guidelines? [J]. Head Neck, 2019, 41(3): 569-576. DOI: 10.1002/hed.24752.
- [8] 张晴晴,倪晓光,贺舜,等.下咽癌伴有同时性食管癌的危险因素及生存分析[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2017,52(10): 749-754. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2017.10.007.
- [9] Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin[J]. Cancer, 1953, 6(5): 963-968. DOI: 10.1002/1097-0142(195309)6: 5<963: aid-cnrcr2820060515>3.0.co;2-q.
- [10] Nakamura K, Shioyama Y, Kawashima M, et al. Multi-institutional analysis of early squamous cell carcinoma of the hypopharynx treated with radical radiotherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 65(4): 1045-1050. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.02.001.
- [11] Muto M, Satake H, Yano T, et al. Long-term outcome of transoral organ-preserving pharyngeal endoscopic resection for superficial pharyngeal cancer[J]. Gastrointest Endosc, 2011,74(3):477-484. DOI: 10.1016/j.gie.2011.04.027.
- [12] Kinjo Y, Nonaka S, Oda I, et al. The short-term and long-term outcomes of the endoscopic resection for the superficial pharyngeal squamous cell carcinoma[J]. Endosc Int Open, 2015,3(4):E266-273. DOI: 10.1055/s-0034-1392094.
- [13] Taniguchi M, Watanabe A, Tsujie H, et al. Predictors of cervical lymph node involvement in patients with pharyngeal carcinoma undergoing endoscopic mucosal resection[J]. Auris Nasus Larynx, 2011,38(6):710-717. DOI: 10.1016/j.anl.2011.01.001.
- [14] Imai T, Ito S, Oikawa T, et al. Risk factors for cervical lymph node metastasis in endoscopically resected superficial hypopharyngeal cancers[J]. Auris Nasus Larynx, 2019,46(3): 424-430. DOI: 10.1016/j.anl.2018.09.005.