

T₁期结直肠癌内镜黏膜下剥离术后追加补救腹腔镜根治术的近期疗效分析

程 璞, 卢 召, 黄 飞, 张明光, 陈海鹏, 郑朝旭

(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院, 北京 100021)

摘 要: [目的] 探讨追加补救腹腔镜根治手术应用于内镜黏膜下剥离术治疗 T₁ 期结直肠癌患者的安全性及有效性。[方法] 回顾性分析 2015 年 1 月至 2019 年 5 月中国医学科学院肿瘤医院完成的行补救腹腔镜根治术的内镜黏膜下剥离术治疗的 T₁ 期结直肠癌患者(补救根治术组)122 例和直接行腹腔镜根治术的 T₁ 期结直肠癌(直接根治术组)144 例患者的临床资料, 比较两组患者各项临床指标情况。[结果] 两组患者在体质指数、ASA 分级、手术部位、肿瘤分化程度、手术方式、失血量、检出淋巴结数量、首次排气排便时间和住院日无统计学差异(均 $P>0.05$)。尽管两组术后并发症差异无统计学意义($P>0.05$), 但是补救根治术组吻合口瘘发生风险增高。补救根治术组中患者更年轻并且男性患者较多, 首次进食时间较早, 术后大体标本发现淋巴结转移风险也较高(均 $P<0.05$)。[结论] 内镜黏膜下剥离术不增加进行补救腹腔镜手术的困难程度。不过补救根治术组的淋巴结转移风险较高, 同时要密切关注补救术后发生吻合口瘘的风险。但是对于非治愈性内镜黏膜下剥离术后的患者, 补救手术是有益的并且有良好的近期疗效。

关键词: 内镜黏膜下剥离术; 补救手术; 腹腔镜根治术; 结直肠癌; 近期疗效

中图分类号: R735.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2020)05-0396-05

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2020.05.A012

Short-term Outcomes of Stage T₁ Colorectal Cancer Treated with Additional Laparoscopic-assisted Surgery After Endoscopic Submucosal Dissection

CHENG Pu, LU Zhao, HUANG Fei, ZHANG Ming-guang, CHEN Hai-peng, ZHENG Zhao-xu
(National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the safety and efficacy of stage T₁ colorectal cancer treated with additional laparoscopic-assisted surgery after endoscopic submucosal dissection. [Methods] Clinical data of 122 cases treated with additional laparoscopic-assisted surgery after endoscopic submucosal dissection (additional surgery group) and 144 cases treated with laparoscopic-assisted surgery alone (surgery alone group) from January 2015 to May 2019 in Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Science were reviewed retrospectively. [Results] There were no significant differences in body mass index (BMI), ASA classification, tumor location and histology, surgery type, blood loss, number of harvested lymph node, time to pass first flatus and stool, the incidence of postoperative complications and the length of hospital stay between two groups ($P>0.05$). There was a trend toward on increasing rate of anastomotic leakage in additional surgery group. Meanwhile, the risk of lymph node metastasis was higher, the time to intake was earlier and the proportion of younger and male patients was higher in additional surgery group than those in surgery alone group ($P<0.05$). [Conclusion] Endoscopic submucosal dissection does not increase the difficulty of additional laparoscopic-assisted surgery. This study has found that the risk of lymph node metastasis is higher in the additional surgery group and the risk of anastomotic leakage cannot be neglected. However, for patients with non-curative endoscopic submucosal dissection, additional laparoscopic-assisted surgery is beneficial and has good short-term outcomes.

Key words: endoscopic submucosal dissection; additional surgery; laparoscopic-assisted surgery; colorectal cancer; short-term outcome

收稿日期: 2019-11-02; 修回日期: 2019-12-22

基金项目: 国家重点研发计划(2017YFC0908200, 2017YFC0908203); 北京市朝阳区科技计划项目(CYSF-1931); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2017-12M-2-003); 北京市科协金桥工程种子基金(ZZ19055)

通信作者: 郑朝旭, E-mail: zzx_20003@126.com

目前内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection,ESD)治疗早期特别是T₁期结直肠癌有良好的近远期疗效^[1-2]。不过对于非治愈性ESD切除,目前的治疗方式主要有进行补救根治术,再次行ESD和等待观察等。其中对于具有淋巴结转移高危因素者仍然推荐进行补救根治术^[3-4]。腹腔镜手术已在结直肠外科领域广泛应用,ESD术后患者盆腔以及病灶局部的黏连可能会影响进行补救腹腔镜手术,因此探讨补救腹腔镜手术应用于ESD术后的T₁期结直肠癌患者的效果及安全性对于指导治疗至关重要。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究回顾性分析自2015年1月至2019年5月期间由本科室完成的结直肠癌手术患者的病历资料,其中行补救腹腔镜根治术的内镜黏膜下剥离术治疗的T₁期结直肠癌患者(补救根治术组)122例。所有入组病例均符合下列条件:①T₁期结直肠癌,浸润深度局限于黏膜下层的任意大小的结直肠上皮性肿瘤,术后病理确诊为结直肠高级别上皮内瘤变及腺癌;②术前未行放化疗;③身体状况良好,包括肝肾功能正常、无肺部感染、心功能≥3级;④均行ESD治疗;⑤ESD术后均行补救腹腔镜根治性手术治疗。ESD术后病人临床病理特征见表1(Table 1)。本研究还纳入同时段直接行腹腔镜根治术的T₁期结直肠癌患者(直接根治术组)144例,入组标准同①~③。该研究由我院伦理委员会审核通过。

1.2 内镜黏膜下剥离术的指征

①较难通过内镜黏膜下切除术(endoscopic mucosal resection,EMR)进行完整切除的肿瘤:(1)非颗粒型的侧向发育型肿瘤(LST),特别是其中的假凹陷型;(2)大肠腺管开口形态呈Ⅵ型的病变;(3)黏膜下轻度浸润癌;(4)较大的凹陷型肿瘤;(5)体积较大隆起型肿瘤;(6)黏膜下层伴随纤维化的黏膜内病变;(7)以溃疡性结肠炎等慢性炎症为背景的单发局部肿瘤;(8)内镜切除后局部残留的早期恶性肿瘤;(9)肿瘤局限于黏膜层或黏膜下层。②此外,在术前诊断困难时,结合患者要求ESD手术的意愿、伴发疾病和一般身体状况不耐受根治术者,也可行ESD术。

1.3 补救腹腔镜根治术的指征

根据全直肠系膜切除术以及全结肠系膜切除术原则进行补救腹腔镜根治术,其指征如下:①非治愈性ESD切除术:组织学分化差或者印戒细胞/黏液腺癌;切缘阳性;黏膜下浸润深度≥1000μm;术后大体标本存在血管或淋巴管入侵;肿瘤出芽2级或3级。②如患者为治愈性ESD切除术,但个人意愿要求行补救腹腔镜根治术同时一般身体情况可耐受手术,仍可行补救腹腔镜根治手术治疗。

1.4 术中及术后评价指标

ESD手术主要观察有无术中出血、迟发性术后出血、穿孔等并发症,腹腔镜根治术主要观察手术部位、手术时间、术中出血量、术后首次排气时间、术后首次排便时间、术后首次经口进食时间、术后住院日、及术后并发症(肠梗阻、肺栓塞、切口感染吻合口瘘、吻合口狭窄等),如有相关并发症发生需及时对症处理。对于行补救腹腔镜根治术者,观察ESD术后至行补救腹腔镜根治术的间隔时间。

1.5 组织病理学评价

手术标本和内镜标本分别切成厚约3~4mm和2mm的切片。ESD术后至少有两名不同的病理医生对淋巴血管侵犯、整块切除、切缘是否阳性等病理特征进行组织病理学评估。腹腔镜根治术后,在手术大体标本中通过显微镜仔细检查每个淋巴结后评估是否有淋巴结转移。

1.6 统计学处理

采用SPSS 22.0软件对数据进行统计学分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料采用频数(百分比)表示。计量资料符合正态分布及满足方差齐性检验使用两独立样本 t 检验比较,反之采用Mann-Whitney U 秩和检验进行组间比较,计数资料比较采用 χ^2 检验或Fisher's精确概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料

在ESD术后临床病理特征方面,122例患者(86例男性,36例女性),平均年龄(57.10±9.48)岁,68例肿瘤(55.7%)位于直肠,其余54例(44.3%)位于结肠:右半结肠9例(7.4%),左半结肠3例(2.5%),乙状结

肠 42 例(34.4%)。ESD 术后 1 例患者(0.8%)出现迟发性出血保守治疗痊愈,术中 1 例患者(0.8%)出现穿孔,在术中即给予钛夹修补。ESD 术至补救腹腔镜根治术的平均间隔时间为(37.03±35.88)d,术后标本病理检查发现分块切除、阳性切缘、淋巴血管侵犯以及分化差的肿瘤比例分别是 4.1%、27.0%、19.7%和 23.0%。在补救根治术组与直接根治术组临床病理特征方面(Table 1),前者患者年龄较小($P=0.006$),男性患者较多($P=0.002$),差异有统计学意义($P<0.05$),而在体质指数($P=0.174$)、ASA 分级($P=0.431$)、肿瘤位置($P=0.589$)、肿瘤分化程度($P=0.055$)和手术方式($P=0.068$)等指标上,差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.2 近期疗效

补救根治术组和直接根治术组患者手术近期疗效比较见表 2(Table 2),补救根治术组手术时间较短($P=0.047$),首次经口进食时间较早($P=0.001$),而术后大体标本检查发现淋巴结转移风险也较高($P=0.01$),差异有统计学意义($P<0.05$)。两组在术中指标如手术出血量($P=0.648$)、淋巴结切除数量($P=0.538$)上相比,差异无统计学意义,在术后恢复指标如首次排气时间($P=0.055$)、排便时间($P=0.054$)、术后并发症($P=0.769$)、术后住院日($P=0.224$)相比,差异均无统计学意义($P>0.05$)。其中补救根治术组共 6 例患者(5.0%)发生并发症:4 例(3.3%)吻合口瘘,1 例(0.8%)伤口感染,1 例(0.8%)肺栓塞;直接根治术组 5 例(3.5%)患者发生术后肠梗阻,1 例(0.7%)吻合口瘘。除补救根治术组 1 例术后吻合口瘘患者经二次手术治疗后痊愈外,其余患者均经保守治疗痊愈。

Table 1 Comparison of clinicopathological characteristics between additional surgery group and surgery alone group

Parameter	Additional surgery group (N=122)	Surgery alone group (N=144)	Z/ χ^2	P
Age ($\bar{x}\pm s$, years)	57.10±9.48	60.10±9.63	-2.749	0.006
Gender				
Male	86	74	9.668	0.002
Female	36	69		
Body Mass Index(kg/m ²)	24.13±3.14	24.65±3.85	-1.358	0.174
ASA score				
I	5	6	1.681	0.431
II	109	122		
III	8	16		
Tumor location				
Colon	54	59	0.293	0.589
Rectum	68	85		
Histology				
Differentiated ^a	94	124	3.667	0.055
Undifferentiated ^b	28	20		
Type of surgery				
Abdomino-perineal resection	14	22	5.379	0.068
Low anterior resection or anterior resection	54	78		
Colon resection	54	44		

Notes: a; Well differentiation or high-grade intraepithelial neoplasia containing malignant components; b: poor differentiation or mucinous adenocarcinoma

Table 2 Comparison of short-term outcomes between additional surgery group and surgery alone group

Parameter	Additional surgery group (N=122)	Surgery alone group (N=144)	Z/ χ^2	P
Operation time (min)	146.11±50.61	158.57±54.93	-1.987	0.047
Blood loss (ml)	45.53±44.76	62.57±86.73	-0.456	0.648
Harvest of lymph node	18.70±7.09	20.20±9.93	-0.617	0.538
Lymph node metastasis				
Yes	17 (13.9%)	7 (4.9%)	6.624	0.01
No	105 (86.1%)	137 (95.1%)		
Time to first flatus(d)	3.48±1.08	3.66±1.10	-1.920	0.055
Time to first stool(d)	4.25±1.04	4.46±1.24	-1.925	0.054
Time to intake(d)	4.86±1.92	5.28±1.36	-3.370	0.001
Complication				
Intestinal obstruction	0 (0)	5 (3.5%)	0.087	0.769
Anastomotic leakage	4 (3.3%)	1 (0.7%)		
Wound infection	1 (0.8%)	0 (0)		
Pulmonary embolism	1 (0.8%)	0 (0)		
Hospital stay(d)	8.74±4.11	8.51±2.13	-1.215	0.224

3 讨论

近年来对于结直肠癌早期癌的治疗方式发生了较大改变,传统的治疗方式首选外科治疗,但是手术创伤大,手术并发症相对较高。随着内镜微创技术的发展,结直肠肿瘤癌前病变以及早期癌特别是T₁期肿瘤的检出逐渐增多。ESD因其具有较高的完整切除率以及良好的治愈性切除率得到广泛应用^[5-6]。然而T₁期肿瘤以肿瘤浸润深度1000μm为界,黏膜下浸润深度≥1000μm为T_{1b}^[7]。对于术后病理检查T_{1b}期肿瘤,日本2019年最新的JGES指南建议手术治疗(推荐强度:1,证据强度:C)^[8]。有研究发现T₁期结直肠癌的淋巴结转移率为8%~15%^[9-11]。同时由于ESD术前术中和术后均难以评估淋巴结是否转移,所以目前认为在ESD术后病理检查中明确具备任一下淋巴结转移风险因素者^[12-13]:肿瘤侵犯深度≥1000μm、组织学分化差或者印戒细胞/黏液腺癌、垂直或水平切缘阳性、存在血管或淋巴管入侵以及肿瘤出芽2级或3级,均建议行补救根治术。然而ESD属于能量器械,能够使肠壁产生医源性溃疡,Coton等^[14]认为ESD术后肠壁局部发生的炎症反应,渗出导致盆腔的局部纤维化能够增加手术难度。尤其在结直肠癌领域,腹腔镜手术已经广泛应用,ESD手术是否影响补救腹腔镜手术的开展以及近期疗效仍然缺乏相关研究,本文将ESD术后进行补救腹腔镜根治术的T₁结直肠癌病例与直接行腹腔镜根治术的T₁结直肠癌病例相比较,对比分析两组患者临床病理资料以及相关近期疗效指标,探讨补救手术应用于ESD术后的T₁期结直肠癌患者的效果及安全性。

本研究发现补救根治术组较直接根治术组患者年龄小,且男性患者偏多。这可能是因为在实际临床工作中,ESD术后的高龄患者常常合并基础疾病,最终的临床治疗决策往往需要结合患者意愿及一般情况^[15],此类高龄患者更可能选择除补救根治术以外的其他保守治疗方式如等待观察。在近期疗效上,两组手术出血量、淋巴结切除数量,差异无统计学意义。术后恢复指标如首次排气排便时间、术后并发症、术后住院日相比,差异也均无统计学意义。补救根治术组的首次进食时间较早,可能是因为本组患者相对年龄较小,患者胃肠道功能恢复较快。这些结

果均表明ESD术并未增加补救腹腔镜手术的操作难度,也不影响患者的术后恢复。值得注意的是本研究发现补救根治术组的淋巴结转移风险较直接根治术组高(17/122:7/144, $P=0.01$),原因可能是由于选择补救腹腔镜手术的患者往往在ESD术后的病理检查中存在一种及一种以上淋巴结转移风险因素,而这部分患者的淋巴结转移风险相对较高。本研究中ESD术后标本病理检查发现分块切除、阳性切缘、淋巴血管侵犯以及分化差的肿瘤比例分别是4.1%、27.0%、19.7%和23.0%。这也再次证明ESD术后发现高风险淋巴结转移的患者建议行补救根治术。除此以外,ESD术后至补救手术的间隔时间也是值得关注的,目前对于选择合适的间隔时间仍有争议,Yamashita等^[15]研究认为原则上,补救根治术应该在ESD术后3个月内进行,而另一个研究^[14]认为ESD术后进行补救根治术的合适间隔时间为30d。本研究的平均间隔时间为(37.03±35.88)d,我们认为对于ESD术后具有淋巴结转移高风险的患者,待病灶局部的术后炎症反应及患者身体情况稳定后,可以尽早进行补救根治术治疗。不过对于合适间隔时间的选择仍然需要前瞻性随机大样本研究。尽管两组在腹腔镜根治术后并发症方面差异无统计学意义,不过补救根治术组有4例吻合口瘘,直接根治术组中仅有1例吻合口瘘的发生,这一结果可能与ESD术后导致的肠壁局部溃疡有关。因此建议在行补救根治术时应充分评估吻合口状态,术后也应密切关注吻合口相关并发症的发生。

回顾本研究,仍然存在不足之处,补救手术组并非全部T₁期结直肠癌患者,有一部分仅为其中浸润深度过深或浸润深度尚可但有转移风险者。在和对照组中的全部T₁期结直肠癌的对比研究中,补救根治术组的手术近期疗效可能有一定程度的高估。然而由于现阶段内镜下病理评估与手术病理评估方式不同,实际工作中从对照组手术患者中选取与实验组完全病理分期对应的患者仍然相对困难。

综上所述,本研究结果表明,对于T₁期结直肠癌患者ESD治疗后在术后病理检查中发现淋巴结转移高危因素者,建议在评估病情及患者一般身体状况后尽早进行补救腹腔镜手术,ESD不增加补救腹腔镜手术难度,也不延长患者的恢复,不过对于这类患者,尤其要关注术后发生吻合口瘘的风险。总体

而言,补救腹腔镜手术应用于ESD术后的T₁期结肠癌患者是安全和有效的,拥有良好的近期疗效。

参考文献:

- [1] Watanabe D, Toyonaga T, Ooi M, et al. Clinical outcomes of deep invasive submucosal colorectal cancer after ESD [J]. Surg Endosc, 2018, 32: 2123–2130.
- [2] Shigita K, Oka S, Tanaka S, et al. Long-term outcomes after endoscopic submucosal dissection for superficial colorectal tumors[J]. Gastrointest Endosc, 2017, 85: 546–553.
- [3] Hatta W, Gotoda T, Oyama T, et al. Is radical surgery necessary in all patients who do not meet the curative criteria for endoscopic submucosal dissection in early gastric cancer? A multi-center retrospective study in Japan [J]. J Gastroenterol, 2017, 52: 175–184.
- [4] Rickert A, Aliyev R, Belle S, et al. Oncologic colorectal resection after endoscopic treatment of malignant polyps: does endoscopy have an adverse effect on oncologic and surgical outcomes?[J]. Gastrointest Endosc, 2014, 79: 951–960.
- [5] 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): 52–61.
- [6] Lee SP, Sung IK, Kim JH, et al. Effect of preceding biopsy on the results of endoscopic submucosal dissection for colorectal laterally spreading tumor[J]. Dig Dis Sci, 2019, 64: 2972–2981.
- [7] Saitoh Y, Inaba Y, Sasaki T, et al. Management of colorectal T1 carcinoma treated by endoscopic resection[J]. Dig Endosc, 2016, 28: 324–329.
- [8] Tanaka S, Kashida H, Saito Y, et al. JGES guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection[J]. Dig Endosc, 2019.[Epub ahead of print]
- [9] Yasue C, Chino A, Takamatsu M, et al. Pathological risk factors and predictive endoscopic factors for lymph node metastasis of T1 colorectal cancer: a single-center study of 846 lesions[J]. J Gastroenterol, 2019, 54: 708–717.
- [10] Macias-Garcia F, Celeiro-Munoz C, Lesquereux-Martinez L, et al. A clinical model for predicting lymph node metastasis in submucosal invasive (T1) colorectal cancer[J]. Int J Colorectal Dis, 2015, 30: 761–768.
- [11] 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: 284–290.
- [12] Nozawa H, Ishihara S, Fujishiro M, et al. Outcome of salvage surgery for colorectal cancer initially treated by upfront endoscopic therapy[J]. Surgery, 2016, 159: 713–720.
- [13] Kim KM, Eo SJ, Shim SG, et al. Risk factors for residual cancer and lymph node metastasis after noncurative endoscopic resection of early colorectal cancer [J]. Dis Colon Rectum, 2013, 56: 35–42.
- [14] Coton C, Lefevre JH, Debove C, et al. Does transanal local resection increase morbidity for subsequent total mesorectal excision for early rectal cancer? [J]. Colorectal Dis, 2019, 21: 15–22.
- [15] Yamashita K, Oka S, Tanaka S, et al. Preceding endoscopic submucosal dissection for T1 colorectal carcinoma does not affect the prognosis of patients who underwent additional surgery: a large multicenter propensity score-matched analysis[J]. J Gastroenterol, 2019, 54: 897–906.