

专
家
介
绍

周平红,男,复旦大学附属中山医院内镜中心主任,上海消化内镜诊疗工程技术研究中心副主任,外科学博士,主任医师,教授,博士研究生导师,中华医学会消化内镜学分会常务委员、外科学组组长,上海市消化内镜学会副主任委员、ESD 学组组长,国际知名内镜微创治疗专家,美国、欧洲、日本消化内镜学会(ASGE、ESGE、JGES) 国际会员,印度、南非消化内镜学会(SGEI、SAGES) 终身荣誉会员,2016 DDW “World Cup of Endoscopy” Judge,2016 UEGW Faculty,组织、主持 9 届中日 ESD 高峰论坛,主编《Atlas of Digestive Endoscopic Resection》等专著 3 部。

内镜微创切除进展、困难与挑战

周平红*,蔡明琰

(复旦大学附属中山医院内镜中心,上海 200032)

[摘要] 自内镜黏膜下剥离术(ESD)引进国内之后,内镜切除领域得到了飞速的发展。ESD 作为治疗早期胃肠道肿瘤的首选治疗得到了认可。本文对内镜切除领域的新进展进行了总结,包括 ESD、隧道内镜技术、内镜全层切除技术及其对应的缝合技术,并总结和展望了面临的困难和挑战。

[关键词] 内镜切除;内镜黏膜下剥离术;隧道内镜技术(第三间隙内镜);内镜全层切除术

[中图分类号] R616.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2016)10-1161-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20161003

Application of endoscopic resection: Advances and challenges

Zhou Pinghong*, Cai Mingyan

(Endoscopy Center, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

[Abstract] Recent years have witnessed the booming development in the field of endoscopic resection, especially after endoscopic submucosal dissection (ESD) being introduced into China. ESD has been acknowledged to be the first-line treatment of early gastrointestinal cancer. The new advances and challenges in endoscopic resection field such as ESD, tunnel endoscopy, endoscopic full-thickness resection and suturing technique are reviewed in this article.

[Key words] endoscopic resection; endoscopic submucosal dissection (ESD); tunnel endoscopy (third space endoscopy); endoscopic full-thickness resection (EFTR)

[Acta Univ Med Nanjing, 2016, 36(10): 1161-1165]

消化内镜技术的飞速发展给一些疾病——尤其是消化道早期肿瘤,带来了治疗方案上的革命性

[基金项目] 国家自然科学基金(81470811, 81305428);上海市科委重点医学项目(13411950801);上海市卫生与计划生育委员会新百人计划项目(13B038)

*通信作者 (Corresponding author), E-mail: zhou.pinghong@zs-hospital.sh.cn

的变革。上世纪 90 年代末,在日本出现的内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD),用于治疗无淋巴转移风险或低转移风险的早期胃癌,以及其后出现的各种微创切除新技术,使消化内镜从传统辅助检查的地位,跻身成为微创治疗的主角。ESD 技术在亚洲国家的推广与开展,促使这一技术不断完善,诊治流程也日趋合理和规范;同

时以 ESD 技术为基础的一系列新兴技术的涌现更使这一技术焕发出新的魅力。本文将对内镜微创切除领域的近年新进展作一述评,并展望未来将面临的困难与挑战。

1 ESD 治疗早期胃肠道肿瘤

早期胃肠道肿瘤是 ESD 技术目前运用得最广泛的指征。对于早期胃癌 ESD 治疗的适应证目前较为统一,采用 2010 年日本胃癌协会制定的扩大适应证,即:①不论病灶大小,无合并溃疡存在的分化型黏膜内癌;②肿瘤直径 ≤ 30 mm,合并溃疡存在的分化型黏膜内癌;③肿瘤直径 ≤ 30 mm,无合并溃疡存在的分化型黏膜下癌(浸润深度 < 500 nm);④肿瘤直径 ≤ 20 mm,无合并溃疡存在的未分化型黏膜内癌^[1]。需要注意的是,由于日本使用的病理标准与其他国家的不一致,我们不难发现这一适应证中部分概念对临床指导中存在模棱两可的地方。日本国内将胃癌分为:分化癌和未分化癌。而我国及欧美绝大部分国家使用的都是 WHO 的病理诊断标准,其中胃癌分为乳头状腺癌、管状腺癌(包括高分化、中分化、低分化管状腺癌)、印戒细胞癌及其他少见类型。因此,对适应证中“未分化癌”的理解,也产生了分歧,日本标准中的“未分化癌”与 WHO 标准中的对等概念到底是单指“低分化管状腺癌”还是包括“印戒细胞癌”^[2]? 临床实践中对于低分化管状腺癌和印戒细胞癌也往往会建议患者行外科手术治疗。这部分 ESD 扩大适应证患者的长期预后仍在等待大样本、多中心研究的数据支持内镜下治疗疗效。因此,在国内开展 ESD 治疗时,不仅需要有一个强大的内镜治疗团队,更需要和病理团队的密切合作与交流,以及病理标准的均一性,病理团队给出的病理诊断直接影响最终治疗方案的选择和结果。

内镜微创切除也为早期结直肠癌提供了一种可选微创治疗方案,但它的长期疗效是否等同于外科手术疗效却鲜有报道。根据最近一项回顾性研究,研究者比较了 168 例接受内镜治疗和 70 例手术治疗早期结直肠癌的疗效,前者完整切除率和治愈切除率均为 91.1%,后者的完整切除率和治愈性切除率为 100%,在中位随访时间长达 3 年的随访中,两组的复发率无显著差异,但中位住院时间则存在显著差异,分别为 2 d 和 10 d。因此,研究者建议内镜治疗应成为早期结直肠癌的首选治疗方案^[3]。

水下内镜下黏膜切除术(underwater endoscopic mucosal resection,UEMR)是一种可以不进行黏膜下

注射的内镜切除新手段^[4-6]。该方法受内镜超声检查时黏膜层和黏膜下层“漂浮”在水中这一现象的启发,可以避免内镜电切时伤及深层组织(肌层)。在一项对大小在 10~30 mm 的结肠病变队列研究中,UEMR 和传统 EMR 组分别有 17 例病例,初步结果显示从短期疗效来看,UEMR 和传统 EMR 并不存在显著差别,但是 UEMR 对于 20 mm 以上病变的 R0 切除率明显差于传统 EMR(0% vs. 44.4%)^[7]。该技术目前仍需要更多研究来检验其治疗安全性及疗效。

2 隧道内镜技术(也称第三间隙内镜,third space endoscopy)

隧道内镜技术最经典的代表即——经口内镜肌切开术(peroral endoscopic myotomy,POEM)^[8-9],为治疗贲门失弛缓症提供了一种有效的可选治疗手段。其安全性及短期疗效已经大量的报道证实,《POEM 白皮书》的发表整理了目前关于 POEM 的一些比较被多数人认同的观点^[10-11],比如 POEM 适应证和禁忌证:在最初的研究中,POEM 仅运用于经典型贲门失弛缓症(即食管测压 I 型和 II 型)患者的治疗,而后陆续有小宗病例报道关注 POEM 治疗其他动力性疾病,如弥漫性食管痉挛、食管下段括约肌高压、III 型贲门失弛缓症、胡桃夹食管等。POEM 对这些疾病引起的进食困难有较好的缓解作用,但对疼痛的缓解不明显。在 POEM 手术技术方面,不同的操作者有不同的偏好,比如肌切开的位置选择右前壁的 2 点方向或是后壁 5~6 点方向,全层肌切开或是仅环状肌切开。本中心回顾性研究了 103 例全层肌切开病例和 131 例环状肌切开病例,发现全层肌切开的手术时间显著小于环状肌切开的手术时间,而疗效、并发症的发生率以及术后胃食管返流的发生率在两组之间无显著性差异^[12]。对于手术操作细节,近年来也出现了不同的变异,如同时建立黏膜下隧道和肌切开^[13]、水下建立黏膜下隧道预防气体相关并发症^[14]。本中心对 300 例 POEM 术后常规检查胸部 CT 的资料进行回顾性研究发现,术后常规行胸部 CT 的意义不大,建议对术后有症状的患者有选择性地检查胸部 CT。纵隔气肿、皮下气肿、局灶性肺不张等阳性发现无需临床处理。并且,研究发现 POEM 术中使用二氧化氮灌注可以降低气体相关并发症的发生^[15]。POEM 的适应证在不断地更新,在治疗儿童贲门失弛缓症方面也有较好的疗效。一项回顾性研究比较了 POEM 或球囊扩张对 21 例儿童贲门失弛缓症患者的疗效,发现 POEM 和球

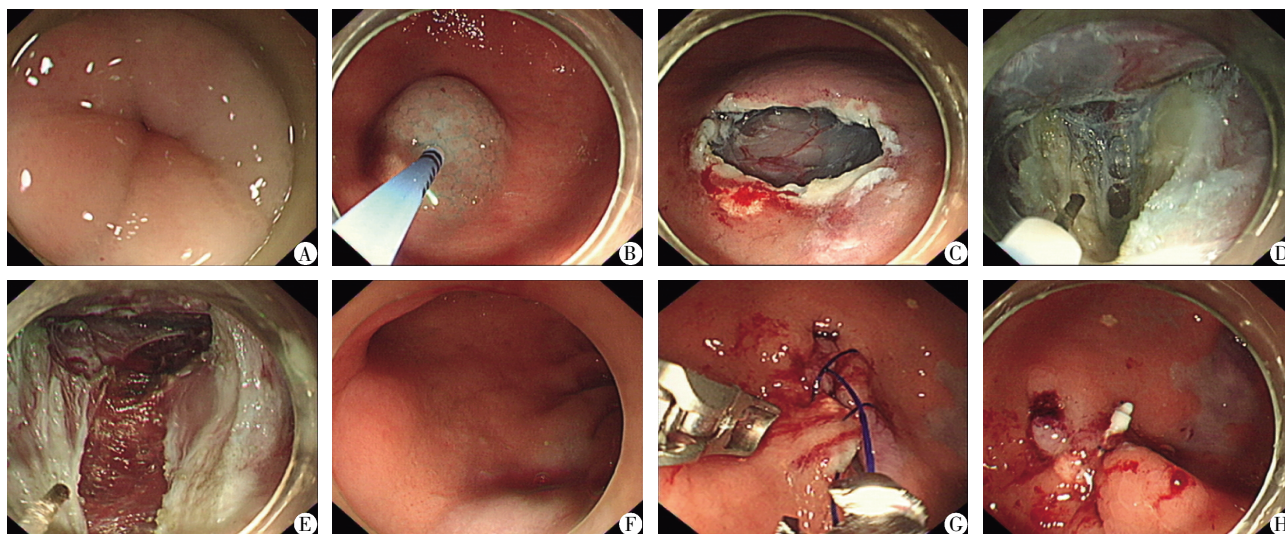
囊扩张的短期疗效相当,中长期疗效 POEM 优于球囊扩张^[16]。

POEM 手术的长期疗效及远期并发症的发生率仍在观察中,根据 Inoue 的最新随访资料,在随访超过 3 年的患者中,POEM 术后症状的缓解率仍高达 94.7%。有症状的胃食管返流病例占 16%,需要服用质子泵抑制剂的患者占 5%^[17]。尽管目前患者的预后结果令人振奋,但 POEM 仍有一些待阐明的问题,如更长期的疗效及并发症的随访结果,影响 POEM 疗效的危险因素,POEM 与球囊扩张及 Heller 手术的前瞻性大规模随机对照研究还有待进一步研究。

内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术(submucosal tunneling endoscopic resection,STER)用于治疗消化道固有肌层肿瘤,是受 POEM 技术的启发而开展的。本中心首先在国际上报道运用 STER 方法切除来源于固有肌层的上消化道肿瘤获得成功,并对不同部位的 STER 进行了总结^[18-19]。随后有不同的研究小组也纷纷报道他们的结果,证实了其安全性和

有效性^[20-22]。STER 技术是通过在病变部位的口侧端 5 cm 处切开黏膜,在黏膜下层进行剥离建立黏膜下隧道,并逐步剥离达到肿瘤部位远端 2~3 cm,充分暴露肿瘤后,直视下将肿瘤完整切除,然后经由隧道取出肿瘤,最后关闭隧道入口黏膜。该技术的优势在于极大程度保留了肿瘤表面的黏膜,形成天然的屏障,避免了消化道漏的发生。

经口内镜黏膜下幽门肌切开术(peroral endoscopic submucosal pyloromyotomy,PESP,又称 G-POEM)是另一个具有运用前景的隧道内镜技术(图 1),其基本技术要点与 POEM 及 STER 相似:在胃大弯侧离幽门口 5 cm 处建立隧道^[23](另有报道选择 2 cm 处^[24]),黏膜下分离至幽门处,行保留外侧纵行肌的环状肌切开,完成肌切开后退出隧道,关闭黏膜入口。近两年已经有零星临床病例报道见诸国际会议,主要运用于糖尿病胃轻瘫患者,在部分患者中行 G-POEM 手术后,症状得到很好的缓解,但目前对于患者的选择仍无法给出一个统一的标准,目前它的适应证正在探寻中。



A:术前检查幽门狭窄,胃镜通过阻力大;B,C:于幽门上方 5 cm 处建立黏膜入口(I 型海博刀,ERHE,德国);D,E:建立黏膜下隧道并全层切开肌肉;F:术后幽门口扩张明显,胃镜通过无阻力;G,H:使用新型内镜缝合设备缝合黏膜入口(Overstitch™, Apollo Endosurgery,美国)。

图 1 G-POEM 手术治疗近端胃切除术后幽门狭窄

Figure 1 Treatment of G-POEM for pyloric stenosis after proximal gastrectomy

3 黏膜下肿瘤(submucosal tumors,SMTs)与内镜全层切除术(endoscopic full-thickness resection,EFTR)

随着对胃肠道黏膜下肿瘤治疗的成熟,技术上不免变得更加激进,出现了 EFTR。实际上与日本相比,国内开展 ESD 之初近一半的 ESD 手术切除的是良性 SMTs^[25],因此国内的内镜医师对治疗 SMTs

积累了较多经验。除了利用建立黏膜下隧道的方法,早在 2011 年本中心便报道了在无腹腔镜辅助下的内镜全层切除治疗 26 例胃 SMTs^[26]。切除的肿瘤平均大小为 2.8 cm(1.2~4.5 cm)。平均手术时间为 105 min(60~145 min)。无 1 例出现并发症或转外科手术。对于困难部位的 SMTs,比如胃食管结合部(EGJ),ESD 也是一种安全有效的治疗手段。本中心对 143 例起源于固有肌层的 EGJ SMTs 行 ESD

切除。其完整切除率为 94.4%(135/143),术中穿孔率为 4.2%(6/143),术中穿孔均在内镜下使用金属夹成功缝合。6 例穿孔患者中,4 例出现气腹,2 例出现气胸,均予非手术方式成功处理。在长达 2 年的随访过程中,未发现复发和残留病例^[27]。开展 ESD 或 EFTR 治疗 SMTs,依赖于可靠的内镜缝合技术,目前使用最广泛的仍是基于金属夹的缝合技术。对于单纯金属夹无法关闭的大创面,可以尝试金属夹辅以尼龙绳的荷包缝合法^[28]。当然,一些新型器械的出现,也为内镜下缝合技术提供了更多的选择,比如 OTSC 系统(Over-The-Scope Clip, Ovesco 公司,德国)^[29-32]和 Overstitch 系统(Apollo Endosurgery 公司,美国)^[33-34](图 1G~H)。

内镜切除技术日新月异的发展离不开一个趋势——为患者提供更快速、更简便、更安全、更微创的治疗方法。然而,我们也应该认识到面临的挑战和亟需解决的问题:①如何进一步提高消化道癌的早期发现率;②进一步规范各种内镜切除技术(包括 ESD、EFTR、隧道内镜等)的应用指征和治疗指南;③内镜操作医生的各项内镜切除技术专业化培训规范等^[25];④随着内镜由腔内走向第三间隙,甚至是腔外,内镜配套器械应该如何开发都是亟待解决的问题。

[参考文献]

- [1] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3) [J]. *Gastric Cancer*, 2011, 14(2): 113-123
- [2] Min YW, Lee JH. Endoscopic resection for early gastric cancer beyond absolute indication with emphasis on controversial issues [J]. *J Gastric Cancer*, 2014, 14(1): 7-14
- [3] Heo J, Jeon SW, Jung MK, et al. Endoscopic resection as the first-line treatment for early colorectal cancer: comparison with surgery [J]. *Surg Endosc*, 2014, 28(12): 3435-3442
- [4] Friedland S, Leung F. Underwater endoscopic mucosal resection as a salvage treatment after unsuccessful standard endoscopic mucosal resection in the colon [J]. *J Interv Gastroenterol*, 2013, 3: 93-95
- [5] Kim HG, Thosani N, Banerjee S, et al. Underwater endoscopic mucosal resection for recurrences after previous piecemeal resection of colorectal polyps (with video) [J]. *Gastrointest Endosc*, 2014, 80(6): 1094-1102
- [6] Wang AY, Flynn MM, Patrie JT, et al. Underwater endoscopic mucosal resection of colorectal neoplasia is easily learned, efficacious, and safe [J]. *Surg Endosc*, 2014, 28(4): 1348-1354
- [7] Liverant M, Yip B, Kwak N, et al. Underwater endoscopic mucosal resection (EMR) shows a higher single session curative resection rate than conventional EMR technique: a single center experience [J]. *Gastrointest Endosc*, 2016, 83: AB397
- [8] Inoue H, Minami H, Kobayashi Y, et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia [J]. *Endoscopy*, 2010, 42(4): 265-271
- [9] Inoue H, Tianle KM, Ikeda H, et al. Peroral endoscopic myotomy for esophageal achalasia: technique, indication, and outcomes [J]. *Thorac Surg Clin*, 2011, 21(4): 519-525
- [10] NOSCOP POEM White Paper Committee, Stavropoulos SN, Desilets DJ, et al. Per-oral endoscopic myotomy White Paper summary [J]. *Gastrointest Endosc*, 2014, 80(1): 1-15
- [11] Stavropoulos SN, Desilets DJ, Fuchs KH, et al. Per-oral endoscopic myotomy white paper summary [J]. *Surg Endosc*, 2014, 28(7): 2005-2019
- [12] Li QL, Chen WF, Zhou PH, et al. Peroral endoscopic myotomy for the treatment of achalasia: a clinical comparative study of endoscopic full-thickness and circular muscle myotomy [J]. *J Am Coll Surg*, 2013, 217(3): 442-451
- [13] Liu BR, Song JT, Omar JM. Video of the month [J]. *Am J Gastroenterol*, 2015, 110(4): 499
- [14] Binmoeller KF, Bhat YM. Underwater peroral endoscopic myotomy [J]. *Gastrointest Endosc*, 2016, 83(2): 454
- [15] Cai MY, Zhou PH, Yao LQ, et al. Thoracic CT after peroral endoscopic myotomy for the treatment of achalasia [J]. *Gastrointest Endosc*, 2014, 80(6): 1046-1055
- [16] Tan Y, Zhu H, Li C, et al. Comparison of peroral endoscopic myotomy and endoscopic balloon dilation for primary treatment of pediatric achalasia [J]. *J Pediatr Surg*, 2016, 51(10): 1613-1618
- [17] Inoue H, Onimaru M, Ikeda H, et al. Clinical results of 500 POEM cases for esophageal achalasia and related diseases in a single institute [J]. *Gastrointest Endosc*, 2014, 79(5): AB165
- [18] Xu MD, Cai MY, Zhou PH, et al. Submucosal tunneling endoscopic resection: a new technique for treating upper GI submucosal tumors originating from the muscularis propria layer (with videos) [J]. *Gastrointest Endosc*, 2012, 75(1): 195-199
- [19] Wang XY, Xu MD, Yao LQ, et al. Submucosal tunneling endoscopic resection for submucosal tumors of the esophagogastric junction originating from the muscularis propria layer: a feasibility study (with videos) [J]. *Surg Endosc*, 2014, 28(6): 1971-1977
- [20] Khashab MA, Saxena P, Valeshabad AK, et al. Novel tech-

- nique for submucosal tunneling and endoscopic resection of submucosal tumors (with video)[J]. *Gastrointest Endosc*,2013,77(4):646-648
- [21] Ye LP,Zhang Y,Mao XL,et al. Submucosal tunneling endoscopic resection for small upper gastrointestinal subepithelial tumors originating from the muscularis propria layer[J]. *Surg Endosc*,2014,28(2):524-530
- [22] Linghu E,Feng X,Wang X,et al. Endoscopic submucosal tunnel dissection for large esophageal neoplastic lesions [J]. *Endoscopy*,2013,45(1):60-62
- [23] Kawai M,Peretta S,Burckhardt O,et al. Endoscopic pyloromyotomy;a new concept of minimally invasive surgery for pyloric stenosis[J]. *Endoscopy*,2012,44(2):169-173
- [24] Chaves DM,Gusmon CC,Mestieri LH,et al. A new technique for performing endoscopic pyloromyotomy by gastric submucosal tunnel dissection [J]. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*,2014,24(3):e92-e94
- [25] Cai MY,Zhou PH,Yao LQ. Current status of endoscopic resection in China [J]. *Dig Endosc*,2012,24(Suppl 1):166-171
- [26] Zhou PH,Yao LQ,Qin XY,et al. Endoscopic full-thickness resection without laparoscopic assistance for gastric submucosal tumors originated from the muscularis propria [J]. *Surg Endosc*,2011,25(9):2926-2931
- [27] Li QL,Yao LQ,Zhou PH,et al. Submucosal tumors of the esophagogastric junction originating from the muscularis propria layer;a large study of endoscopic submucosal dissection (with video) [J]. *Gastrointest Endosc*,2012,75(6):1153-1158
- [28] Shi Q,Chen T,Zhong YS,et al. Complete closure of large gastric defects after endoscopic full-thickness resection, using endoloop and metallic clip interrupted suture [J]. *Endoscopy*,2013,45(5):329-334
- [29] Klare P,Burlefinger R,Neu B,et al. Over-the-scope clip-assisted endoscopic full-thickness resection after incomplete resection of a rectal neuroendocrine tumor [J]. *Endoscopy*,2015,47(Suppl 1):E47-E48
- [30] Guo J,Liu Z,Sun S,et al. Endoscopic full-thickness resection with defect closure using an over-the-scope clip for gastric subepithelial tumors originating from the muscularis propria [J]. *Surg Endosc*,2015,29(11):3356-3362
- [31] Fährdrich M,Sandmann M. Endoscopic full-thickness resection for gastrointestinal lesions using the over-the-scope clip system;a case series [J]. *Endoscopy*,2015,47(1):76-79
- [32] Fährdrich M,Heike M,Sandmann M. The Dortmund endoscopic full-thickness resection method;combination of the over-the-scope clip system and the Inoue cap[J]. *Endoscopy*,2014,46(Suppl 1):E466
- [33] Henderson JB,Sorser SA,Atia AN,et al. Repair of esophageal perforations using a novel endoscopic suturing system[J]. *Gastrointest Endosc*,2014,80(3):535-537
- [34] 朱俊宇,蔡明琰,周平红,等.一种新颖的内镜缝合设备在内镜全层切除术后修补消化道缺损的初步应用(含视频)[J].*中华消化内镜杂志*,2016,33(1):40-44

[收稿日期] 2016-08-03