

便秘、腹胀、头痛,发生率与对照组托烷司琼相比并无明显差异,且程度较轻,经对症治疗后均能好转,提示临床安全性较好。

综上所述,国产帕洛诺司琼可有效预防胃肠道肿瘤FOLFOX方案化疗所致的恶心呕吐,对急性和延迟性恶心呕吐均有良好疗效,尤其是预防延迟性恶心呕吐表现出显著优势,且不良反应小,值得推广应用。

参考文献:

- [1] Bloechl-Daum B, Deuson RR, Mavros P, et al. Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24 (27): 4472-4478.
- [2] Eisenberg P, Mackintosh FR, Ritch P, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of palonosetron in patients receiving highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy: a dose-ranging clinical study [J]. *Ann Oncol*, 2004, 15(2): 330-337.
- [3] Geling O, Eichler HG. Should 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonists be administered beyond 24 hours after chemotherapy to prevent delayed emesis? Systematic re-evaluation of clinical evidence and drug cost implications [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(6): 1289-1294.
- [4] Ingersoll GL, Wasilewski A, Haller M, et al. Effect of concord grape juice on chemotherapy-induced nausea and vomiting: results of a pilot study [J]. *Oncol Nurs Forum*, 2010, 37 (2): 213-221.
- [5] Aapro MS, Grunberg SM, Manikhas GM, et al. A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy [J]. *Ann Oncol*, 2006, 17 (9): 1441-1449.
- [6] Chen YX, Qin SK, Chen Y, et al. A multicenter, double-blind, randomized control clinical trial of palonosetron hydrochloride injection to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting [J]. *Chinese Clinical Oncology*, 2007, 12 (3): 161-165. [陈映霞, 秦叔逵, 程颖, 等. 盐酸帕洛诺司琼预防化疗性恶心呕吐的多中心双盲随机对照临床研究 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2007, 12 (3): 161-165.]
- [7] Saito M, Aoki K, Sekine L, et al. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double dummy, randomized comparative phase III trial [J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(2): 115-124.
- [8] Gralla R, Lichinitser M, Veht SV, et al. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron [J]. *Ann Oncol*, 2003, 14 (10): 1570-1577.

内镜下切除结直肠癌后追加根治手术相关风险探究

Risk Factors of Additional Radical Surgery After Endoscopic Resection for Colorectal Cancer

CAO Yi-sheng, YU Yong-ming, HU Xu-jun, et al.

曹益晟, 余永明, 胡旭军, 董明君, 林言
(宁波市第二医院, 浙江 宁波 315000)

摘要: [目的] 探讨评估结直肠肿瘤行内镜下切除后患者需追加根治手术的相关风险因素。[方法] 2005年1月至2012年6月宁波市第二医院肛肠外科行内镜黏膜下剥离术(ESD)和内镜黏膜切除术(EMR)治疗结直肠肿瘤患者共186例,其中追加根治性手术患者共63例,包括ESD 41例,EMR 22例。回顾性统计资料包括患者的性别、年龄、肿瘤部位、数目、直径、形态、切除方式、浸润深度、组织分化、切缘特点等,随访术后恢复情况,探讨内镜下治疗临床早期结直肠癌需追加根治性手术的相关风险因素。[结果] 根据有无追加根治

性手术分为两组,即单纯内镜治疗组和内镜治疗+追加手术组,两组患者性别、年龄方面无显著统计学差异。单因素危险分析结果显示,肿瘤部位、大小、肿瘤形态和切除方式是影响早期结直肠癌患者内镜治疗效果的危险因素。[结论] 抬举征阳性、肿瘤位于结肠近侧、隆起型和分块切除是影响内镜下切除结直肠癌后根治性切除重要的因素,有必要积极追加手术。

关键词: 内镜黏膜切除术; 内镜黏膜下剥离术; 根治性手术
中图分类号: R735.3 **文献标识码:** B
文章编号: 1671-170X(2014)06-0520-04
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2014.06.B020

通讯作者: 曹益晟, 主治医师, 学士; 宁波市第二医院肛肠外科, 浙江省宁波市西北街41号(315000); E-mail: iloveurandy163@hotmail.com

收稿日期: 2013-05-03; **修回日期:** 2014-02-24

内镜黏膜切除术(EMR)和内镜黏膜下剥离术(ESD)用于

低风险的早期结直肠癌的治疗,在欧美已成为早期结直肠癌的标准治疗方案之一^[1],具有微创、恢复快等优势。然而最新研究表明,即使内镜下完整切除病灶,仍有存在肿瘤残余和淋巴结转移的可能^[2],需要追加根治手术。

本研究回顾性分析 2005 年 1 月至 2012 年 6 月我科收治的 186 例行 EMR 和 ESD 治疗的临床早期结直肠癌患者的临床资料。其中 63 例在告知相关风险后患者要求追加根治性手术。随访内镜治疗后复查情况,就内镜下治疗临床早期结直肠癌需追加根治性手术的相关风险因素进行进一步探讨。

1 资料与方法

1.1 病例资料

内镜切除标本四周切缘和垂直断面与癌巢之间距离 $\geq 2\text{mm}$ 为完全切除(R0 切除), $< 2\text{mm}$ 为不完全切除(R1 切除),如果切除标本断端有癌细胞残留则为残留切除(R2 切除),因为凝血或分块切除的影响而无法评估切缘时为 Rx 切除。内镜下完全治愈的定义为:(1)属于 R0 切除;(2)黏膜内癌或无蒂型黏膜下癌其浸润深度距黏膜肌层 $< 1\text{mm}$ 或有蒂型黏膜下癌其浸润深度距 Haggitt 分类的二线水平 $< 3\text{mm}$;(3)没有淋巴管或血管浸润;(4)组织学类型为高、中分化。

本组内镜下切除结直肠癌患者共 186 例,其中男性 113 例,女性 73 例;年龄 45~72 岁,平均年龄 61 岁,其中 60 例患者肿瘤位于近侧结肠,62 例肿瘤位于远侧结肠,64 例位于直肠,肿瘤直径 0.4~3.5cm 不等,形态包括隆起型、侧向发育型和凹陷型,根据肿瘤位置、大小、形态,153 例采取整块切除,33 例采取分块切除方式,且内镜下治疗后无肉眼肿瘤残留,均达到内镜下完全切除标准。在告知相关风险后,63 例患者要求再追加根治性手术。

1.2 治疗方法

所有内镜治疗(ESD 和 EMR)均由经验丰富的内镜医生完成。直径小于 2.0cm 和小于 5mm 的凹陷型者,行内镜黏膜切除术(EMR);大于 2.0cm 者及黏膜下隆起者行 ESD。肿瘤直径 $\geq 3.0\text{cm}$ 难以一次切除者,行内镜分片黏膜切除术(EPMR)。根治性手术方式的选择根据癌肿所在部位、大小、活动度、细胞分化程度以及术前的排便控制能力等因素综合判断。63 例追加根治性手术患者中,腹腔镜手术 48 例,开腹手术 13 例,腹腔镜中转开腹 2 例(1 例由于腹腔粘连严重,另

1 例由于术中出血)。

1.3 研究方法

收集所有研究对象的临床病理资料,包括性别、年龄、肿瘤的大小和位置;内镜观察包括镜下肿瘤形态、大小、抬举征及切除方式,病理结果包括肿瘤类型、有无血管淋巴结转移等。

1.4 术后随访

所有患者手术后 2 年内每 3 个月行内镜和 CT 复查,术后 2~3 年内每 6 个月、术后 3~5 年内每 1 年检查局部复发、淋巴结和远处转移情况。以术后局部复发、淋巴结和远处转移阳性者作为术后复发者。

1.5 统计学处理

应用 SPSS 16.0 统计软件进行分析。计数变量分析采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 内镜下切除后病理结果

两组共 186 例患者内镜下切除结直肠肿瘤后常规病理检查(Table 1)。肿瘤分化程度包括高级别上皮内瘤变(重度异型增生+癌变)、高分化腺癌、中分化腺癌、低分化腺癌及黏液腺癌。部分肿瘤因电灼创面结痂导致切缘无法判断。

2.2 随访结果

186 例患者随访 2~7 年,其中有 10 例出现复发,本组病例中内镜下结直肠癌治疗患者总体复发率为 5.38%。单纯内镜治疗组和内镜治疗+追加手术组的患者性别、年龄方面无显著统计学差异(Table 2)。而抬举征阴性、肿瘤位于结肠近侧、表面隆起型和分块切除的患者,单纯行内镜下切除的肿瘤复发率高于追加根治手术患者。单因素危险分析结果显示肿瘤部位、肿瘤形态和切除方式是影响早期结直肠癌患者内镜治疗效果的危险因素(Table 3)。

3 讨论

随着内镜设备和操作技术的不断发展,内镜下切除已经成为治疗早期结直肠癌的重要方法^[3,4],ESD 或 EMR 可以在微创技术下将手术切除范围延伸到黏膜下层及肌层,进行精确的组织学分离,但目前仅限于黏膜或黏膜下层的肿瘤切除。一些早期直肠癌,如局限于黏膜层和没有淋巴结转移的黏膜下层早期癌,虽然内镜下可以达到外科手术同样的根治效果^[5,6],但术后仍有癌细胞残留或者淋巴结转移风险。据统计,

Table 1 The pathology of 186 patients with colorectal tumor after colonoscope resection

Groups	The degree of tumor differentiation				Margin status		
	High grade intraepithelial neoplasia (HGIN)	Well differentiated adenocarcinoma (WDAC)	Moderately differentiated adenocarcinoma (MDAC)	Poorly differentiated adenocarcinoma(PDAC) and mucinous adenocarcinoma	Negative	Positive	Unknown
Endoscopic resection	86	8	28	1	98	15	10
Endoscopic resection + radical surgery	40	5	16	2	43	13	7
Total	126	13	44	3	141	28	17

Table 2 Clinical characteristics of patients in the 2 groups

Groups		N	Gender		Age(years)		Diameter of the tumor(cm)		
			Male	Female	<60	≥60	<2.0	2.0~3.0	>3.0
Endoscopic resection	Non-recurrence	115	72	43	66	49	45	40	30
	Recurrence	8	5	3	4	4	2	1	5
Endoscopic resection + radical surgery	Non-recurrence	61	38	23	40	21	20	12	29
	Recurrence	2	1	1	1	1	1	1	0
χ^2		0.910	0.815	0.162	0.645	0.225	0.009	0.764	4.494
P		0.340	0.367	0.687	0.422	0.635	0.925	0.382	0.034

Table 3 Univariate analysis of recurrence in patients with colorectal cancer after endoscopic resection

Groups		Location of the tumor			Pattern of the tumor			Lifting sign		Way of resection	
		Proximal colon	Distal colon	Rectum	Protrude type	Lateral growth type	Umbilicate type	+	-	En bloc resection	Block resection
Endoscopic resection	Non-recurrence	32	39	44	48	38	29	78	37	103	12
	Recurrence	6	1	1	6	1	1	1	7	1	7
Endoscopic resection + radical surgery	Non-recurrence	22	21	18	33	17	11	39	22	48	13
	Recurrence	0	1	1	0	1	1	2	0	1	1
χ^2		3.860	0.190	0.408	3.938	0.326	0.473	1.445	3.915	0.301	3.871
P		0.050	0.663	0.523	0.047	0.568	0.492	0.229	0.048	0.583	0.049

超过 10%的患者接受了内镜切除后,必须经过追加根治手术以防止局部复发和淋巴结转移^[7,8]。

但追加手术有无必要,目前仍是一个有争议的问题^[9-11],主要原因是内镜是否完整切除肿瘤达到根治目前还没有高级别的循证医学依据。此前有研究报道显示,即使是切缘阳性的内镜切除病例,根治术后的病理检查并未有显示癌肿残余及癌细胞转移等^[12]。根治手术创伤大,并发症多^[13,14],因此,追加根治手术仍是一个需要探讨的问题。据报道,对不显示低分化、淋巴血管浸润,或手术部位边缘肿瘤细胞残余的病例,内镜切除术后局部复发或结直肠癌淋巴结转移风险反而较传统结直肠切除术后死亡率低。因此,美国胃肠病学会并未推荐内镜术后积极追加手术治疗^[15]。

根据文献,病理提示多数黏膜下淋巴或血管侵犯组织学为低分化,即使病灶在内镜下完整切除,淋巴结转移的风险仍较大^[16,17],采取根治手术切除是必要的。而垂直切缘阳性和抬举征显示不充分是危险因素。本组病例数较少,只能说明在这些情况下没有发生淋巴结转移。因此,如果我们采用大样本评估淋巴结转移和残余癌的风险因素研究结果将更有说服力。

临床上,黏膜下注射术被认为是诊断浸润深度的有效方式^[18]。在进行内镜切除前,抬举征阴性是通常被认为存在较深的黏膜下浸润,提示为浸润性肿瘤。良性的如腺瘤和黏膜内肿瘤等一般为阳性,但是黏膜下促纤维增生改变也可以出现假阴性。有报道采用对一些抬举征阴性,而又不能确定肿瘤性质的病变,尝试进行切除前穿刺活检,待病理结果后,进一步的处理也更有依据。但是这也带来了新的问题,先前的操作会

使黏膜下发生纤维化、粘连等病变,再次操作时黏膜抬举可能不够充分,操作会变得困难同时也容易误诊。因此,对已进行活检的病例,不充分的抬举征可能并不是用来判断癌症浸润的标准。

内镜治疗结直肠肿瘤是进一步微创化治疗理念的具体体现之一,也是今后微创外科的重要发展方向。在结直肠肿瘤微创治疗中,对于结直肠良性息肉和非浸润性癌息肉,内镜已成为首选的治疗方式。息肉的大小、部位、形态是造成内镜治疗困难、引起并发症的主要原因。息肉位于生理特殊部位(肝曲、脾曲等),由于角度限制,仅靠内镜实施治疗困难;巨大或广基无蒂柄的息肉,单纯内镜下的不仅操作困难,而且穿孔、出血等可能性增加;越靠近升结肠,单纯内镜治疗的操作难度越大,危险性也随之增大。目前内镜腹腔镜联合治疗成为新的探索方式,腹腔镜可以通过腔外的辅助,进行腹腔内“顶”、“拉”等动作协助暴露息肉,改善手术视野,使内镜的操作变得可行。在腹腔镜的监视下,对息肉摘除后疑有穿孔可能或发现穿孔的患者,可在腹腔镜下及时地完成修补。腹腔镜与内镜联合应用的手术方式可使内镜治疗的适应范围扩大,使得部分良性或非浸润性结直肠息肉避免过度治疗。术后病理检查证实为浸润性癌,且有转移者,追加腹腔镜结直肠癌根治手术可称为有效的治疗手段。

仅凭内镜下观察是不可能准确地判断肿瘤是否适合内镜下治疗的,因此,只有和其他检查结合,如超声内镜和放大结肠镜等,用来确定可能的浸润深度和淋巴结转移范围,当然这些技术的准确性仍在探索中。较成熟的如术前 CT、磁共振检查也可用于判断有无淋巴结转移和癌灶浸润深度。

通过该项研究我们认为,如果一个患者抬举征阳性,发生残余癌和淋巴结转移的相对危险度低。因此,我们建议在发现抬举征阴性的患者,有依据可行根治性切除。此外,如果同时发现手术边缘肿瘤细胞残余,残余肿瘤的风险和淋巴结转移甚至更高,行根治性切除的依据更充分。

参考文献:

- [1] Zheng MH. Current status and progress in laparoscopic surgery for colorectal cancer [J]. Chinese Journal of Digestive Surgery, 2008, 7(3): 164-166. [郑民华. 腹腔镜结直肠癌手术的应用现状与进展[J]. 中华消化外科杂志, 2008, 7(3): 164-166.]
- [2] Wang HJ, Chen YZ, Feng BS, et al. The value of EMR in curing protrusive lesions of duodenal mucosa [J]. Chinese Journal of Digestive Endoscopy, 2013, 30(1): 48-49. [王红建, 陈永忠, 冯百岁, 等. 内镜黏膜切除术治疗十二指肠黏膜隆起性病变的价值[J]. 中华消化内镜杂志, 2013, 30(1): 48-49.]
- [3] Dou LZ, Zhang YM, He S, et al. A control study of endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection in treating rectal carcinoid tumors [J]. Chinese Journal of Digestive Endoscopy, 2013, 30(4): 209-213. [窦利州, 张月明, 贺舜, 等. 内镜下黏膜切除术和内镜黏膜下剥离术治疗直肠类癌的对照研究 [J]. 中华消化内镜杂志, 2013, 30(4): 209-213.]
- [4] Scherubl H. Rectal carcinoids are on the rise: early detection by screening endoscopy [J]. Endoscopy, 2009, 41(2): 162-165.
- [5] Green BL, Marshall HC, Collinson F, et al. Long-term follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of conventional versus laparoscopically assisted resection in colorectal cancer [J]. Br J Surg, 2013, 100(1): 75-82.
- [6] Liu SD, Jiang B, Zhou DY. Progress in endoscopic diagnosis and treatment of early stage colorectal cancer and flat lesions in China [J]. Digestive Disease and Endoscopy, 2008, 2(4): 1-10. [刘思德, 姜泊, 周殿元. 国内早期大肠癌及大肠平坦型病变的内镜诊治进展 [J]. 中国消化内镜, 2008, 2(4): 1-10.]
- [7] Pan WS, Zhou XL. Endoscopic treatment of early stage colorectal cancer [J]. Journal of Practical Oncology, 2013, 28(3): 232-236. [潘文胜, 周星璐. 早期大肠癌内镜下治疗 [J]. 实用肿瘤杂志, 2013, 28(3): 232-236.]
- [8] Lemmens V, Dassen AE, Van Der Wurff AAM, et al. Lymph node examination among patients with gastric cancer: variation between departments of pathology and prognostic impact of lymph node ratio [J]. Eur J Surg Oncol, 2011, 37(6): 488-496.
- [9] Faerden AE, Sjo OH, Bukholm IR, et al. Lymph node micrometastases and isolated tumor cells influence survival in stage I and II colon cancer [J]. Dis Colon Rectum, 2011, 54(2): 200-206.
- [10] Fu CG, Zuo ZG. Reasons and treatment of locoregional recurrence after radical resection of colon cancer [J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2011, 31(6): 484-486. [傅传刚, 左志贵. 结肠癌根治术后局部复发主要原因和处理原则 [J]. 中国实用外科杂志, 2011, 31(6): 484-486.]
- [11] Fu JW, Qin XQ, Chu XQ, et al. Short-term effects of laparoscopic radical resection versus traditional laparotomy in management of rectal cancer [J]. World Chinese Journal of Digestology, 2013, 21(24): 2475-2479. [付敬伟, 秦晓青, 储宪群, 等. 腹腔镜直肠根治术与开腹直肠癌根治术治疗直肠癌的近期疗效对比 [J]. 世界华人消化杂志, 2013, 21(24): 2475-2479.]
- [12] Wang L, Meng QY, Wang XJ, et al. Risk factors for post-operative recurrence and metastasis following radical resection of colon cancer [J]. China Cancer, 2007, 16(8): 646-648. [汪路, 孟庆勇, 王小军, 等. 结肠癌根治术后复发转移危险因素分析 [J]. 中国肿瘤, 2007, 16(8): 646-648.]
- [13] Lujan J, Valero G, Hernandez Q, et al. Randomized clinical trial comparing laparoscopic and open surgery in patients with rectal cancer [J]. Br J Surg, 2009, 96(9): 982-989.
- [14] Magistro C, Lerner DS, Ferrari G, et al. Totally laparoscopic versus laparoscopic-assisted right colectomy for colon cancer: is there any advantage in short-term outcomes? A prospective comparative assessment in our center [J]. Surg Endosc, 2013, 27(7): 2613-2618.
- [15] Shuai XW, Xie PY. The guideline of colonoscopy follow-up after colon cancer resection—the latest agreement from American multicenter working group of colorectal cancer and American Cancer Society (2006) [J]. China Journal of Endoscopy, 2007, 13(8): 889-891. [帅晓玮, 谢鹏雁. 结肠癌切除术后结肠镜随访方案指南——美国结直肠癌多中心工作组和美国癌症协会的最新共识 (2006年) [J]. 中国内镜杂志, 2007, 13(8): 889-891.]
- [16] Stocchi L, Fazio VW, Lavery I, et al. Individual surgeon, pathologist, and other factors affecting lymph node harvest in stage II colon carcinoma. is a minimum of 12 examined lymph nodes sufficient? [J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(2): 405-412.
- [17] Liu SD, Chen Y, Bai Y, et al. Clinic study on endoscopic mucosal resection for treatment of colorectal flat tumor [J]. Digestive Disease and Endoscopy, 2007, 1(1): 23-28. [刘思德, 陈焯, 白杨, 等. 内镜下黏膜切除术 (EMR) 治疗平坦型大肠肿瘤的临床研究 [J]. 中国消化内镜, 2007, 1(1): 23-28.]
- [18] Liu JZ, Yao LQ. Advances in the treatment of gastrointestinal tumors by endoscopic submucosal dissection [J]. Fudan University Journal of Medical Sciences, 2012, 39(2): 198-202. [刘靖正, 姚礼庆. 内镜黏膜下剥离术 (ESD) 在消化道肿瘤治疗中应用的新进展 [J]. 复旦学报 (医学版), 2012, 39(2): 198-202.]