

· 论著 ·

长节段早期食管癌及癌前病变内镜治疗的有效性及安全性评价

陈洋洋 陈雅华 钟世顺 黄新香 兰世迁 郭建民 黄子成 李彩苹 林吟 梁玮

【摘要】 目的 探讨病灶长度超过 5 cm 的早期食管癌及癌前病变行内镜黏膜下剥离术(ESD)与内镜分片黏膜切除术(EPMR)的疗效及安全性。**方法** 回顾性分析 2012 年 1 月至 2017 年 7 月在福建省食管癌早诊早治促进联盟治疗的 85 例病灶长度超过 5 cm 的早期食管癌及癌前病变患者临床资料。根据术式不同,分为 ESD 组(52 例)及 EPMR 组(33 例),对比两组疗效、并发症及随访情况。**结果** ESD 组与 EPMR 组的完整切除率相比差异无统计学意义[86.5%(45/52)比 87.9%(29/33), $P>0.05$],ESD 组的手术时间[(58.53±30.50) min 比 (32.06±9.12) min]、术后禁食时间[(4.18±1.30) d 比 (3.67±0.96) d]、住院时间[(7.45±2.44) d 比 (6.54±1.73) d]及抗生素使用时间[(3.48±2.33) d 比 (1.96±2.20) d]明显长于 EPMR 组(P 均 <0.05)。ESD 组与 EPMR 组的术中并发症发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$);发热、胸痛、术后出血等近期术后并发症发生率对比差异亦无统计学意义($P>0.05$)。ESD 组术后狭窄发生率较 EPMR 组高[23.1%(12/52)比 6.1%(2/33), $P<0.05$]。术后随访 3~63 个月,ESD 组复发 5 例,EPMR 组 1 例,两者对比差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** EPMR 与 ESD 治疗病灶长度超过 5 cm 的早期食管癌及癌前病变具有相同的有效性及安全性,而 EPMR 操作时间短,术后狭窄并发症少,且术式相对简单,易于掌握。

【关键词】 食管肿瘤; 内镜分片黏膜切除术; 内镜黏膜下剥离术; 疗效; 安全性

基金项目:国家重点研发计划(2016YFC1302800)

Efficiency and safety of endoscopic therapy for early esophageal cancer and precancerous lesions with length more than 5 cm Chen Yangyang*, Chen Yahua, Zhong Shishun, Huang Xinxiang, Lan Shiqian, Guo Jianmin, Huang Zicheng, Li Caiping, Lin Yin, Liang Wei. * Department of Digestive Endoscopy, Fujian Provincial Hospital, Fuzhou 350001, China

Corresponding author: Liang Wei, Email: 2728631719@qq.com

【Abstract】 Objective To compare the effectiveness and safety of endoscopic submucosal dissection (ESD) with endoscopic piecemeal mucosal resection (EPMR) for early esophageal cancer and precancerous lesions with length more than 5 cm. **Methods** A retrospective analysis was performed on data of 85 patients diagnosed as early esophageal cancer and precancerous lesions with length more than 5 cm in Fujian Medical Association of Early Esophageal Carcinoma from January 2012 to July 2017. The patients were divided into ESD group (52 cases) and EPMR group (33 cases), and the effectiveness and safety between the two groups were compared. **Results** There was no significant difference on the complete resection rate between the two groups[86.5% (45/52) VS 87.9% (29/33), $P>0.05$]. The operative time (58.53±30.50 min VS 32.06±9.12 min), postoperative fasting time (4.18±1.30 d VS 3.67±0.96 d), postoperative hospital-stay time (7.45±2.44 d VS 6.54±1.73 d), and postoperative antibiotics using time (3.48±2.33 d VS 1.96±2.20 d) in ESD group were higher than those in EPMR group (all $P<0.05$). There were no significant difference in the rate of intraoperative complication and short-term postoperative complication,

DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2018.11.007

作者单位:350001 福州,福建省立医院消化内镜中心(陈洋洋、钟世顺、梁玮);莆田学院附属医院消化内科(陈雅华、黄新香);福建省龙岩市第一医院内镜室(兰世迁);福建省莆田涵江医院消化内科(郭建民);福建省泉州市第一医院消化内科(黄子成);福建医科大学附属第二医院消化内科(李彩苹);福建省福鼎市医院消化内科(林吟)

通信作者:梁玮,Email:2728631719@qq.com

such as fever, chest pain, and postoperative bleeding, between the two groups (all $P>0.05$). But the postoperative stricture rate of ESD group was higher than that of EPMR group [23.1% (12/52) VS 6.1% (2/33), $P<0.05$]. During the follow-up of 3-63 months, 5 cases recurred in ESD group and 1 case in EPMR group, with no significant difference ($P>0.05$). **Conclusion** ESD and EPMR have equivalent efficacy and safety on the treatment of early esophageal cancer and precancerous lesion. EPMR has a shorter operative time, lower rate of post-operative stricture, and is easier to master.

【Key words】 Esophageal neoplasms; Endoscopic piecemeal mucosal resection; Endoscopic submucosal dissection; Efficiency; Safety

Fund program: National Key Research and Development Program of China (2016YFC1302800)

食管癌是我国常见的消化道恶性肿瘤之一,我国每年食管癌新发病例超过 22 万例,死亡约 20 万例,严重威胁居民健康^[1]。随着内镜技术的发展,早期食管癌的诊治水平不断提高,但对于病灶超过 5 cm 的长节段病例目前缺乏统一的共识指南。本研究旨在分析病灶超过 5 cm 的长节段早期食管癌及癌前病变行内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)及内镜分片黏膜切除术(endoscopic piecemeal mucosal resection, EPMR)的有效性及安全性,探讨更适合长节段早期食管癌及癌前病变的内镜治疗方式。

资料与方法

一、一般资料

回顾性分析自 2012 年 1 月至 2017 年 7 月就诊于福建省食管癌早诊早治促进联盟各单位拟诊早期食管癌的病例资料,以病灶长度大于 5 cm 者为研究对象,共计 85 例。根据术式不同,分为 ESD 组(52 例)及 EPMR 组(33 例)。

二、方法

1. 术前评估:术前借助白光内镜、放大电子染色内镜、内镜超声检查及内镜下碘染等对病灶范围及浸润深度进行综合评估,并行胸部 CT 平扫+增强排除淋巴结转移及远处转移风险。所有病例术前评估符合内镜下治疗适应证。

2. 内镜下治疗。

(1) 术前准备:术前常规检查血常规、生化、凝血功能及心电图,对于有服用抗凝药或抗血小板聚集药物患者,要求术前停药 7~10 d;有高血压、糖尿病患者要求血压及血糖控制情况良好。术前 8 h 禁食,术前 4 h 禁水,术前 0.5 h 服用祛泡剂及祛黏液剂,静脉滴注抗生素预防性抗感染。操作过程中气管插管全身麻醉,取左侧卧位,持续心电图监测,监测患者生命体征及气道压力。

(2) 手术方式:EPMR:在内镜下完整充分暴露病灶,于病灶外 3~5 mm 处予 Dual 刀标记外缘,于黏膜下注射亚甲蓝、生理盐水混合液,隆起满意后,利用内镜前端的透明帽对病变进行持续吸引,左右微调旋镜至标记点吸进透明帽后,行分片黏膜圈套切除,注意下一环覆盖住上一环面积的 2/5,术中、术后对病灶及创缘充分电凝止血^[2](图 1)。画出病灶形状为固定标本作参考,标本经圈套切除下来后,遵照“切除 1 块取出固定 1 块”的原则根据病灶上的位置进行对比固定,保证标本全部固定完成后尽可能还原病灶形态,同时与病理科充分沟通判断切缘(图 2)。

ESD:在内镜下完整暴露病灶,于病灶外 3~5 mm 处予 Dual 刀标记外缘,于病灶边缘多点行黏膜下注射玻璃酸钠、亚甲蓝、生理盐水混合液(玻璃酸钠:生理盐=1:9),必要时反复黏膜下注射将病灶充分抬举,沿着病灶标记点外侧缘环周切开黏膜,自口侧向肛侧行黏膜下剥离,完整切除病灶,术中、术后对病灶及创缘充分电凝止血(图 3)。

(3) 术后诊疗:对有服用抗凝药或抗血小板聚集药物者,要求术后至少停药 7 d。患者术后绝对卧床休息 3~5 d,禁食 3~5 d,流质饮食 1~3 d,半流质饮食 4 周,并予止血及静脉营养支持,予质子泵抑制剂及胃黏膜保护剂 8 周,2 个月内避免剧烈运动。

3. 术后随访:术后第 1 年每 3 个月复查 1 次,以后每年复查 1 次。每次复查胃镜常规行内镜下碘染,发现可疑病变时予活检病理学检查。对于仅行内镜下切除治疗的 M3、SM1 期癌,每次复查行颈部超声检查及内镜超声、影像学检查注意有无淋巴结肿大。对于随访过程中发现病变残留或局部复发以及新发病灶,可再次予以内镜下治疗,内镜下治疗失败者追加外科手术治疗或放化疗。

4. 观察指标:记录患者一般情况(年龄、性别),

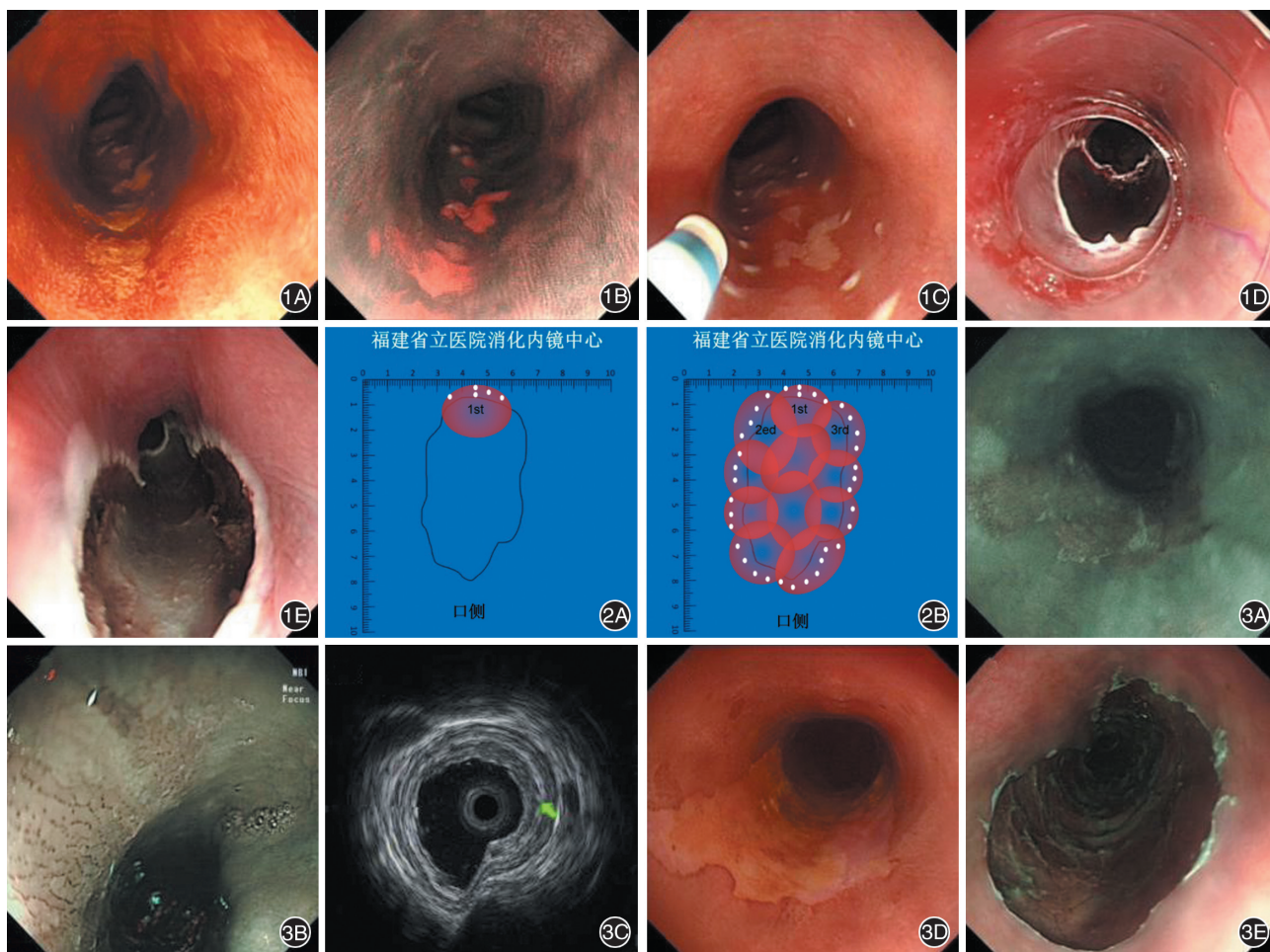


图1 内镜分片黏膜切除术操作过程 1A:白光内镜下距门齿 20~26 cm 可见片状黏膜粗糙,碘染下病灶呈不染区;1B:病灶局部可见银色征;1C:对病灶进行标记;1D:病灶行分片黏膜切除,下一环覆盖上一环 2/5;1E:切除后创面 图2 内镜分片黏膜切除术标本固定过程 2A:在刻度板上画出病灶大致形态,第一环切除下来后,即刻取出标本根据标记点不同判断组织方向,并及时固定;2B:根据标记点及病灶位置进行完整固定 图3 内镜黏膜下剥离术前诊断及术后创面 3A:距门齿 24~29 cm 可见黏膜片状粗糙、充血,窄带成像内镜下见病灶呈茶褐色改变;3B:窄带成像联合放大内镜下可见乳头内毛细血管祥呈 B1 型;3C:内镜超声检查病灶黏膜层低回声增厚,黏膜下完整;3D:碘染可见病灶呈片状不染区,局部可见粉红征阳性;3E:治疗后创面

病灶特征(病变部位、长度及环周情况),手术情况(方式、时间),术中并发症(出血、穿孔、高血压、低血氧、低血压、气道高反应及房颤等),术后并发症(胸痛、发热、出血、狭窄及复发或转移等)及术后诊疗情况(术后禁食时间、住院时间、抗生素使用时间)。比较 ESD 与透明帽辅助下 EPMR 对病灶长度超过 5 cm 的早期食管癌及癌前病变的疗效及并发症方面的差异。

三、统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析,计数资料以例数表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.ESD 组与 EPMR 组基线特征比较:85 例患者中男 57 例、女 28 例,ESD 组年龄(60.95 ± 8.43)岁,病灶长度(5.77 ± 1.08)cm;EPMR 组年龄(60.81 ± 7.03)岁,病灶长度(5.80 ± 1.54)cm。ESD 组与 EPMR 组在年龄、性别、病变部位、病灶环周及长度等基线资料方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.ESD 组与 EPMR 组疗效对比:如表 2 所示,ESD 组完整切除率为 86.5%,与 EPMR 组完整切除率 87.9%相比差异无统计学意义($P > 0.05$);ESD 组的手术时间、术后禁食时间、住院时间及抗生素使用时间均明显长于 EPMR 组($P < 0.05$)。

表 1 不同术式治疗的 87 例早期食管癌及癌前病变患者临床特征比较

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	性别 (男/女)	病变部位(例)			环周情况(例)			病灶长度 (cm, $\bar{x} \pm s$)
				上段	中段	下段	$\leq 1/3$ 周	$>1/3 \sim 1/2$ 周	$>1/2 \sim 2/3$ 周	
ESD 组	52	60.95 $\pm$ 8.43	39/13	5	19	28	35	10	7	5.77 $\pm$ 1.08
EMR 组	33	60.81 $\pm$ 7.03	18/15	3	16	14	20	8	5	5.80 $\pm$ 1.54
P 值		0.559	0.051	1.000	0.275	0.305	0.529	0.582	0.827	0.320

注:ESD 指内镜黏膜下剥离术;EMR 指内镜分片黏膜切除术

3.ESD 组与 EMR 组并发症比较:ESD 组术中
出现高血压 1 例,使用降压药后血压恢复正常;出现
气道高反应 2 例,使用丁溴东莨菪碱后缓解;术中出
血 2 例,予以充分电凝及止血夹处理后止血;未出现
低血氧、低血压、纵隔气肿等其他并发症。EMR 组
术中出现房颤 1 例,考虑与基础病相关,未予以处
理;无其他并发症。ESD 组与 EMR 组术中并发症
发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

ESD 组术后有 12 例患者出现胸痛,EMR 组有
4 例($P>0.05$),予抑酸治疗后胸痛症状缓解。仅
ESD 组有 3 例患者发生术后发热,考虑为术后创面
感染,予以抗生素加强抗感染后,体温恢复正常。
ESD 组与 EMR 组各发生术后出血 1 例($P>0.05$)。
ESD 组有 12 例患者发生术后狭窄,均发生在术后约
1 个月,其中 4 例选择多次探条扩张,3 例选择多次
电切+探条扩张,3 例因多次扩张后效果欠佳选择支
架置入,目前狭窄均缓解,2 例虽发生狭窄但普通内
镜尚可通过,故未做进一步处理。EMR 组有 2 例
患者发生术后狭窄,狭窄发生于术后 50 d 之后,并
均行内镜下扩张术,扩张后狭窄情况缓解。ESD 组
狭窄发生率明显高于 EMR 组($P<0.05$)。见表 2。

4.ESD 组与 EMR 组复发及转移情况比较:术
后随访 3~63 个月,ESD 组有 5 例(9.6%)复发,但
无淋巴结及其他脏器转移,其中 3 例在术后 3 个月
发现,其他 2 例分别在术后 9 个月及 18 个月发现;3
例追加 ESD,2 例追加外科治疗(1 例发生术后吻合
口狭窄)。EMR 组有 1 例(3.0%)在术后 8 个月复
发,但无淋巴结及其他脏器转移,追加 ESD 治疗后
随访至今未见复发。两组复发率比较差异无统计
学意义($P=0.397$)。

讨 论

食管癌是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一,随
着内镜技术发展,食管癌的早期诊断率显著提高,其
治疗手段也由传统的外科手术过渡到内镜下治疗。

表 2 不同术式治疗的 87 例早期食管癌及癌前病变患者疗
效及并发症对比

疗效及并发症	ESD 组($n=52$)	EMR 组($n=33$)	P 值
完整切除[例(%)]	45(86.5)	29(87.9)	1.000
手术时间(min, $\bar{x} \pm s$)	58.53 $\pm$ 30.50	32.06 $\pm$ 9.12	0.000
术后禁食时间(d, $\bar{x} \pm s$)	4.18 $\pm$ 1.30	3.67 $\pm$ 0.96	0.000
术后住院时间(d, $\bar{x} \pm s$)	7.45 $\pm$ 2.44	6.54 $\pm$ 1.73	0.000
术后抗生素使用时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	3.48 $\pm$ 2.33	1.96 $\pm$ 2.20	0.000
术中并发症[例(%)]			
高血压	1(1.9)	0(0)	1.000
气道高反应	2(3.8)	0(0)	0.519
房颤	0(0)	1(3.0)	0.388
出血	2(3.8)	0(0)	0.519
术后并发症[例(%)]			
胸痛	12(23.1)	4(12.1)	0.330
发热	3(5.8)	0(0)	0.279
出血	1(1.9)	1(3.0)	1.000
狭窄	12(23.1)	2(6.1)	0.039

注:ESD 指内镜黏膜下剥离术;EMR 指内镜分片黏膜切除术

Ciocirlan 等^[3]曾比较内镜下治疗与外科手术的疗效,
结果显示早期食管癌内镜下治疗与外科手术疗效相
当,对无淋巴结转移的黏膜内癌,EMR、ESD 治疗有
效,可代替外科手术。相比于外科手术的创伤大、并
发症高等缺陷,内镜下治疗术后创伤较小,并发症明
显减少,提高了患者的生活质量。目前内镜下治疗已
成为治疗早期食管癌及癌前病变的首选方法。

目前早期食管癌及癌前病变的内镜下治疗主要
是 ESD 与 EMR^[4]。对于病灶范围小于 2 cm、局限于
黏膜层的病灶,ESD 与 EMR 均有较高的整块切除率
和完整切除率。随着病灶范围的扩大,EMR 难以达
到整块切除,ESD 因具有较高的整块切除率和完整切
除率,能够有效减少复发和残留,而被认为首选治疗。
然而随着病灶长度的增加,ESD 并发症发生率(尤其
是狭窄)明显增加^[5]。有研究表明,食管黏膜切除长
度超过 3 cm 或大于食管周径 50%,食管狭窄的发生
率明显增高^[6]。Lewis 等^[7]研究发现切除范围>食管

周径 1/2 周者狭窄发生率为 66.7%, <1/2 周者狭窄发生率为 27.2%, 切除范围 >1/2 周与术后狭窄的发生密切相关。早期食管癌内镜下治疗术后狭窄原因可能与创面愈合过程中固有肌层纤维化、疤痕形成和挛缩相关^[8]。ESD 操作过程中更易损伤固有肌层, 因而更容易发生狭窄。在本研究中, ESD 组及 EPMR 组病变在环周大小上比较差异无统计学意义, 而 ESD 组狭窄发生率高于 EPMR 组。由此可见, 在狭窄并发症预防上, EPMR 优于 ESD。

目前对于长节段早期食管癌及癌前病变术式选择尚缺乏统一的共识意见, EMR 及 ESD 对此类早期食管癌的有效性 & 安全性对比亦缺乏高质量的循证医学证据。尤其在食管癌高发区, 因患者基数大、内镜下治疗资源相对匮乏, 而 ESD 技术难度较大、设备要求高, 难以作为主要治疗措施在食管癌高发区推广。为提高早期食管癌及癌前病变的内镜下治疗率, 积极寻找安全有效且技术难度相对低的内镜下治疗方法具有重大意义。本研究对超过 5 cm 的大病灶早期食管癌 ESD 与 EPMR 的疗效进行对比分析。考虑到病灶长度较长, 鉴于 EPMR 术式原因, 难以达到整块切除, 故整块切除率用于判断疗效过于片面, 本研究采用完整切除率及术后复发转移情况综合评估两种术式的有效性。在本研究中, EPMR 及 ESD 均取得了较好的完整切除率, 两者比较差异无统计学意义。在术后随访中, ESD 组有 5 例发生复发, EPMR 组 1 例, 两者比较差异亦无统计学意义。EPMR 及 ESD 在早期食管癌及癌前病变的治疗中均取得较好的疗效, 但 ESD 组的手术时间、术后禁食时间、住院时间及抗生素使用时间明显长于 EPMR 组。

既往部分研究认为 EPMR 分片切除可能导致病灶残留、病理侧切缘难以评估^[9], 近年陆续有学者研究证明分片切除可以达到较高的完整切除率^[10-11], 本研究亦证明了 EPMR 具备较高的完整切除率和较低的复发和转移率。我们总结出以下经验以弥补 EPMR 分块切除的缺陷: (1) EPMR 尽管不能做到整块切除, 但在操作过程中要做到下一环覆盖住上一环面积的 2/5, 同样也可以达到理想的完整切除, 并有效减少术后复发及远处转移。(2) EPMR 操作过程中为了还原标本的轮廓, 术中标记时应在口侧标记 2 点以作区分, 并提倡“切除 1 块取出固定 1 块”的原则, 避免术后同时收集多块标本难以拼接还原病灶轮廓。(3) 对于切缘的判断, 先

画出病灶形状为固定标本做参考, 标本经圈套切除下来后, 按照标本在病灶上的位置进行对比固定, 保证标本全部固定完成后尽可能还原病灶形态, 同时与病理科充分沟通判断切缘。具体见图 2。

综上所述, ESD 及 EPMR 对超过 5 cm 的长节段食管病灶具有相同的有效性, 均可作为长节段早期食管癌的内镜下治疗措施。两者综合评估, EPMR 展示出明显的优势, 手术时间短、完整切除率较高、术后恢复快、术中术后并发症少、狭窄发生率低, 可以作为主要内镜下治疗措施在食管癌高发区推广。

参 考 文 献

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2015, 65(2): 87-108. DOI: 10.3322/caac.21262.
- [2] 中华医学会消化内镜学分会, 中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会. 中国早期食管癌筛查及内镜诊治专家共识意见 (2014 年, 北京) [J]. 中华消化内镜杂志, 2015, 32(4): 205-224. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2015.04.001.
- [3] Ciocirlan M, Lapalus MG, Hervieu V, et al. Endoscopic mucosal resection for squamous premalignant and early malignant lesions of the esophagus [J]. Endoscopy, 2007, 39(1): 24-29. DOI: 10.1055/s-2006-945182.
- [4] Makuuchi H. Endoscopic mucosal resection for mucosal cancer in the esophagus [J]. Gastrointest Endosc Clin N Am, 2001, 11(3): 445-458. DOI: 10.1016/S1052-5157(18)30053-9.
- [5] Yamashina T, Ishihara R, Uedo N, et al. Safety and curative ability of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal cancers at least 50 mm in diameter [J]. Dig Endosc, 2012, 24(4): 220-225. DOI: 10.1111/j.1443-1661.2011.01215.x.
- [6] Fujishiro M, Yahagi N, Kakushima N, et al. En bloc resection of a large semicircular esophageal cancer by endoscopic submucosal dissection [J]. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2006, 16(4): 237-241.
- [7] Lewis JJ, Rubenstein JH, Singal AG, et al. Factors associated with esophageal stricture formation after endoscopic mucosal resection for neoplastic Barrett's esophagus [J]. Gastrointest Endosc, 2011, 74(4): 753-760. DOI: 10.1016/j.gie.2011.05.031.
- [8] 梁玮, 钟世顺, 邓万银, 等. 内镜下黏膜切除术治疗早期食管癌及癌前病变 [J]. 中华实验外科杂志, 2012, 29(8): 1616-1618. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2012.08.068.
- [9] 王蕾, 李鹏. 早期食管癌及癌前病变的内镜治疗进展 [J]. 首都医科大学学报, 2016, 37(5): 607-610. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2016.05.010.
- [10] 梁荣, 陈星, 汪嵘, 等. 食管早癌及癌前病变内镜下分片黏膜切除术治疗质量的回顾性分析 [J]. 中华消化内镜杂志, 2016, 33(9): 625-627. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2016.09.013.
- [11] 张月明, 贺舜, 薛丽燕, 等. 透明帽法内镜黏膜切除术与多环黏膜套扎切除术治疗早期食管癌及癌前病变的比较研究 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2012, 15(9): 913-917. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2012.09.012.

(收稿日期: 2018-04-10)

(本文编辑: 朱悦)