·论著·

浅表食管鳞状细胞癌内镜黏膜下剥离术后追加治疗的疗效分析

李晓[1]　任丽华[2]　邱钰[1]　杨超虎[1]　施瑞华[2]
[1]东南大学医学院，南京 210009；[2]东南大学附属中大医院消化科，南京 210009
通信作者：施瑞华，Email：ruihuashi@126.com

【摘要】　目的　评价浅表食管鳞状细胞癌行内镜黏膜下剥离术（endoscopic submucosal dissection，ESD）术后追加治疗（放化疗或外科手术治疗）的疗效。**方法**　2014年7月—2019年4月，在东南大学附属中大医院接受食管鳞状细胞癌ESD治疗，病理证实肿瘤浸润至黏膜肌层或黏膜下层的97例病例纳入回顾性分析，按ESD术后是否追加治疗分成追加治疗组（57例）和未追加治疗组（40例），采用Kaplan-Meier生存率曲线分析2组无复发转移生存率差异（使用log-rank检验）。**结果**　追加治疗组中，15例追加食管癌根治术，无一例肿瘤转移，但有1例死于食管癌术后上消化道出血；42例追加放化疗，无一例死亡，但有3例肿瘤转移。未追加治疗组中，有13例出现食管癌局部复发，有2例死于食管癌复发，有1例死于脑卒中。Kaplan-Meier法分析结果显示，追加治疗组无复发转移生存率明显高于未追加治疗组（P=0.001）。**结论**　浅表食管鳞状细胞癌ESD术后患者追加外科手术治疗或放化疗具有较好的临床疗效，可明显改善患者的预后。

【关键词】　食管鳞状细胞癌；　黏膜下层浸润；　内镜黏膜下剥离术；　追加治疗
基金项目：江苏省创新团队项目（2017ZXK7QW08）

Efficacy of additional treatment after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell carcinoma

Li Xiao[1], Ren Lihua[2], Qiu Yu[1], Yang Chaohu[1], Shi Ruihua[2]
[1]School of Medicine, Southeast University, Nanjing 210009, China; [2]Department of Gastroenterology, Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing 210009, China
Corresponding author: Shi Ruihua, Email: ruihuashi@126.com

【Abstract】　Objective　To investigate the efficacy of additional treatment (chemoradiotherapy or esophagectomy) after endoscopic submucosal dissection (ESD) for superficial esophageal squamous cell carcinoma. **Methods**　Clinicopathological data of 97 patients of esophageal squamous cell carcinoma with infiltration depth of M3-SM3 who underwent ESD in Zhongda Hospital from July 2014 to April 2019 were reviewed. There were 57 patients in the additional treatment group and 40 patients in the observation group. The rate of relapse-free survival (RFS) was evaluated by Kaplan-Meier method (used log-rank test). **Results**　In the additional treatment group, 15 underwent esophagectomy after ESD, and no tumor metastases were found, but 1 patient died of upper gastrointestinal bleeding after surgery; 42 underwent chemoradiotherapy, and all patients were alive, but 3 patients experienced distant metastases. In the observation group, 13 patients experienced local recurrence, 2 patients died of tumor recurrence and 1 patient died of cerebrovascular disorder. Kaplan-Meier analysis showed that the RFS rate of the additional treatment group was higher than that of the observation group (P=0.001). **Conclusion**　ESD followed by additional chemoradiotherapy or esophagectomy has good clinical efficacy and can improve prognosis for superficial esophageal squamous cell carcinoma (M3-SM3) patients.

DOI：10.3760/cma.j.cn321463-20200320-00218
收稿日期　2020-03-20　　**本文编辑**　顾文景
引用本文：李晓, 任丽华, 邱钰, 等. 浅表食管鳞状细胞癌内镜黏膜下剥离术后追加治疗的疗效分析[J]. 中华消化内镜杂志, 2022, 39(2): 118-122. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20200320-00218.

【Key words】 Esophageal squamous cell carcinoma; Submucosal infiltration; Endoscopic submucosal dissection; Additional therapy

Fund program: Innovational Team Project of Jiangsu Province (20017ZXK7QW08)

浅表食管鳞状细胞癌（以下简称鳞癌）是指侵犯至黏膜下层的食管鳞癌[1]。随着内镜技术的发展，内镜黏膜下剥离术（endoscopic submucosal dissection，ESD）已成为食管鳞癌早期诊治的一种重要方式。日本食管协会（Japanese Esophageal Society，JES）指南推荐，淋巴结转移风险小的黏膜上皮层病变（T1a-M1）和黏膜固有层病变（T1a-M2）为ESD的绝对适应证，黏膜肌层病变（T1a-M3）和黏膜下浅层病变（黏膜下层的上1/3、浸润深度小于200 μm，T1b-SM1）为ESD的相对适应证，而黏膜下中层病变（黏膜下层的中1/3、浸润深度大于200 μm，T 1b-SM2）和黏膜下深层病变（黏膜下层的下1/3，T 1b-SM3）建议行综合治疗[2]。虽然ESD可实现病变整体切除、降低术后局部复发率，但由于食管鳞癌浸润M3~SM3时的淋巴结转移风险显著提高，因此目前针对这部分食管鳞癌的ESD治疗和ESD术后再治疗的选择上仍存在争议。本研究对东南大学附属中大医院近几年行ESD治疗的浸润M3~SM3的食管鳞癌病例进行了回顾性总结和分析，旨在评估以ESD治疗为主的综合治疗的临床疗效。

资料与方法

一、病例资料

2014年7月—2019年4月在东南大学附属中大医院行食管ESD治疗，病理诊断为食管鳞癌、侵犯深度M3~SM3的病例共108例，排除术后病理未描述切缘2例、进展期食管鳞癌1例、合并其他进展期癌2例和失访6例，最终共有97例浸润M3~SM3（均为单发病灶）的食管鳞癌病例的临床和病理资料纳入本次回顾性队列研究。其中，ESD术后追加放疗、化疗或外科手术治疗者57例（追加治疗组），ESD术后未追加放疗、化疗和外科手术治疗者40例（未追加治疗组）。

二、ESD治疗

术前使用白光内镜、超声内镜和窄带光成像放大内镜进行病变部位和浸润深度评估，使用胸部CT或PET-CT排除淋巴结局部和远处转移。患者在气管插管麻醉下接受ESD治疗，卢戈碘液染色标记确认病灶部位和范围，使用日本Olympus GIF-260或GIF-290内镜（前端置放透明帽），病灶周边氩气标记，病灶基底部注射生理盐水、靛胭脂、肾上腺素使黏膜充分抬举，使用Dual刀或IT刀切开病灶边缘，行黏膜下剥离，完整大块切除病灶，创面行Dual刀电凝和可旋转金属钛夹止血处理，若创面出血较多则加用蛇毒血凝酶注射液喷洒止血。术毕将病变黏膜回收、展开，用大头针固定在泡沫板上，标记口侧与肛侧，测量病变最大直径，仔细检查确定组织完整后送病理检查，采用日本食管癌病理标准评价组织类型、浸润深度、垂直切缘和侧切缘有无残留、有无脉管和神经侵犯。

三、ESD术后追加治疗

对于病理提示病变切缘、脉管阳性，或浸润深度达M3~SM3的患者建议进一步行外科手术治疗或放化疗。有15例追加食管癌根治术，其中1例病理提示出现淋巴结转移，后行辅助放化疗；另有42例追加放疗（其中7例还追加化疗），均为三维适形放疗，开始于ESD术后22~91 d内，其中R1切除的患者追加淋巴结区域照射，最终40例完成所有放疗疗程，2例因无法耐受相关副反应终止放疗。

四、随访

术后1、3个月复查胃镜，6、12个月复查胃镜和胸、腹、盆CT，观察创面愈合情况，有无残留或复发，有无淋巴结或远处转移。第2和第3年每6个月复查1次，3年后每年复查1次。对于无法来院复诊的患者，电话咨询外院复查结果。

五、统计分析

采用SPSS 22.0软件进行数据处理。正态分布的计量资料用$\bar{x} \pm s$表示，2组间比较行t检验。计数资料用频数（%）表示，2组间比较采用χ^2检验或Fisher确切概率法。无复发转移生存率采用Kaplan-Meier法，2组间比较使用log-rank检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

结　　果

一、临床及病理特征的组间比较结果

患者平均年龄在2组间差异有统计学意义（$P<0.05$），其他指标在2组间差异均无统计学意义（$P\geq0.05$），见表1。

表 1　食管鳞癌侵犯 M3~SM3 层患者按 ESD 术后是否追加治疗分组后的临床及病理特征比较

项目	追加治疗组（n=57）	未追加治疗组（n=40）	统计量	P 值
性别比（男/女）	35/22	31/9	χ^2=2.80	0.094
年龄（岁，$\bar{x}\pm s$）	63.3±6.8	66.4±7.1	t=−2.14	0.035
病变大小（mm，$\bar{x}\pm s$）	29.9±19.9	29.3±18.1	t=0.15	0.882
病变部位（例）				0.930[a]
颈段	1	0		
胸上段	10	5		
胸中段	33	26		
胸下段	12	9		
腹段	1	0		
病变环周范围［例（%）］			χ^2=1.34	0.246
<3/4 周	38（66.7）	31（77.5）		
≥3/4 周	19（33.3）	9（22.5）		
浸润深度［例（%）］			χ^2=5.96	0.050
M3	23（40.4）	25（62.5）		
SM1	6（10.5）	5（12.5）		
SM2~SM3	28（49.1）	10（25.0）		
水平切缘阳性［例（%）］	11（19.3）	12（30.0）	χ^2=1.49	0.222
垂直切缘阳性［例（%）］	7（12.3）	4（10.0）	χ^2=0.12	0.497
淋巴血管侵犯［例（%）］	6（10.5）	2（5.0）	χ^2=3.19	0.154

注：ESD 代表内镜黏膜下剥离术；M3：黏膜肌层；SM：黏膜下层，其中 SM1 代表黏膜下层的上 1/3，SM2 代表黏膜下层的中 1/3，SM3 代表黏膜下层的下 1/3；[a]处使用 Fisher 确切概率法

二、无复发转移生存率的组间比较结果

15 例 ESD 术后追加食管癌根治术的患者中，无一例肿瘤转移，但有 1 例死于食管癌术后上消化道出血；42 例 ESD 术后未追加食管癌根治术但追加放化疗的患者中，无一例死亡，但有 3 例肿瘤转移，其中 1 例局部淋巴结转移行补救性化疗、2 例骨转移未行进一步处理。40 例 ESD 术后未追加治疗的患者中，13 例出现食管癌局部复发，3 例死亡（其中 2 例死于食管癌复发、1 例死于脑卒中）。Kaplan-Meier 生存率曲线分析结果显示，追加治疗组无复发转移生存率明显高于未追加治疗组（P=0.001，图 1）。

三、追加治疗的相关不良反应

42 例 ESD 术后未追加食管癌根治术但追加放化疗患者发生的相关不良反应包括：骨髓抑制 10 例（23.8%），放射性食管炎 5 例（11.9%），食管狭窄 2 例（4.8%），放射性肺炎 4 例（9.5%），继发性糖尿病 1 例（2.4%）。15 例 ESD 术后追加食管癌根治术患者发生的相关不良反应包括：术后吻合口瘘 2 例（13.3%），吻合口狭窄 3 例（20.0%），死亡 1 例（6.7%）。

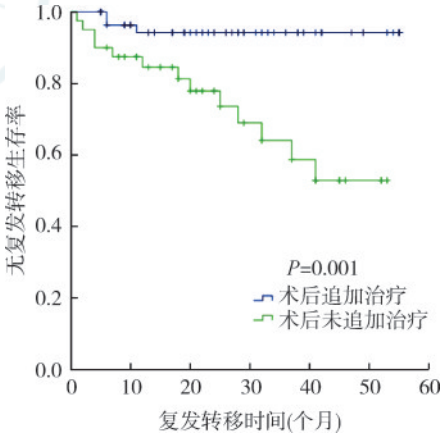

图 1　97 例食管鳞癌侵犯黏膜肌层至黏膜下层患者按内镜黏膜下剥离术后是否追加治疗分组后无复发转移生存率的 Kaplan-Meier 法分析

讨　论

ESD 可完整大块切除病灶，已在早期和浅表食管癌的治疗中广泛应用。但由于 ESD 存在无法评估肿瘤毗邻淋巴结及远处转移情况的缺点，大量学者试图寻找早期食管癌复发及转移的高危因素，目前已发现的高危因素包括浸润黏膜下层、垂直切缘阳性、淋巴血管侵犯、低分化和较大肿瘤面积等[3-8]。

目前ESD已作为T1a期食管癌的首选治疗方式，但随着肿瘤浸润深度的增加，淋巴结转移率明显升高，故ESD不作为T1b期食管癌患者的一线治疗选择[9-12]，T1b期食管癌推荐治疗方法仍为食管癌根治术或根治性放化疗。食管癌根治术可完整切除病灶并行相关淋巴结清扫，但存在术后并发症多、患者生活质量差等缺点。根治性放化疗可减少食管癌淋巴结及远处转移，但存在肿瘤局部控制率低、大剂量放化疗毒副作用大等不良反应[2,13]。目前常用的术前评估技术无法准确评估肿瘤浸润深度，而ESD可完整切除病灶并进行病理评价，既可作为一种全面评估食管癌的诊断手段，也可作为一种治疗手段。若术后病理提示存在R1切除，则追加治疗。Wang等[14]学者发现，食管切除术前行ESD不会明显增加手术操作难度、术后并发症发生率，也不会明显影响患者生存率。

本研究中，对于无手术禁忌的黏膜下深层及垂直切缘阳性的食管癌患者推荐追加食管癌根治术；对于高龄，合并基础疾病较多的患者，则建议追加放化疗。具体追加治疗方案根据病变特点、患者基础情况由主治医师及患者意愿共同决定。在患者基线资料中，追加治疗组与未追加治疗组在患者平均年龄上差异有统计学意义。高龄患者由于自身合并症多、预期寿命较短、基础情况较差和追加治疗耐受性较差等特点，部分患者选择不接受进一步治疗。因此在后续研究中，高龄食管癌患者ESD术后追加治疗的疗效及安全性需要被单独考虑。Kaplan-Meier生存率曲线分析中，追加治疗组无复发转移生存率明显高于未追加治疗组；未追加治疗组食管癌局部复发13例，追加治疗组无局部复发病例，但追加治疗组的42例追加放化疗的患者中有3例转移。虽然目前多篇研究发现ESD联合食管切除术与ESD联合放化疗治疗T1b期食管癌在总体生存率上差异无统计学意义，但Tanaka等[15]提出ESD联合食管切除术的食管癌无复发生存率高于ESD联合放化疗，尤其当患者存在镜下淋巴侵犯和病变大于40 mm等高危因素时，ESD联合放化疗出现肿瘤复发转移的风险更高。因此，当食管癌浸润深度大于黏膜下层200 μm或镜下存在血管淋巴侵犯时，目前国内外学者更推荐ESD联合食管切除术[6, 9, 15-18]。

本研究的不足之处主要在于：本研究为单中心、小样本的回顾性研究；部分患者化疗方案及计量不完善，无法进行系统分析，可能造成偏倚；随访时间较短，只能比较不同组生存曲线变化趋势，无法做生存分析，后期仍需长期随访研究。

综上，ESD术后追加治疗是治疗浅表食管鳞癌的一种新的方案，尤其是ESD术后病理提示为存在转移风险的T1a期癌或T1b期癌时需追加治疗。当患者转移风险大时，建议患者追加食管切除术；当患者转移风险较小、基础情况较差无法耐受手术或患者不愿行手术治疗时，追加放化疗可作为一种新的选择。

利益冲突　所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明　李晓：数据收集及整理、论文撰写；任丽华：研究指导、论文修改；邱钰、杨超虎：数据整理、统计学分析；施瑞华：研究指导、经费支持

参 考 文 献

[1] 中华医学会消化内镜学分会消化系早癌内镜诊断与治疗协作组，中华医学会消化病学分会消化道肿瘤协作组，中华医学会消化病学分会消化病理学组. 中国早期食管鳞状细胞癌及癌前病变筛查与诊治共识(2015年,北京)[J]. 中华消化内镜杂志, 2016, 33(1): 3-18. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2016.01.002.

[2] Kitagawa Y, Uno T, Oyama T, et al. Esophageal cancer practice guidelines 2017 edited by the Japan Esophageal Society: part 1[J]. Esophagus, 2019,16(1):1-24. DOI: 10.1007/s10388-018-0641-9.

[3] Mizumoto T, Hiyama T, Oka S, et al. Curative criteria after endoscopic resection for superficial esophageal squamous cell carcinomas[J]. Dig Dis Sci, 2018, 63(6): 1605-1612. DOI: 10.1007/s10620-018-5029-0.

[4] Higuchi K, Tanabe S, Koizumi W, et al. Expansion of the indications for endoscopic mucosal resection in patients with superficial esophageal carcinoma[J]. Endoscopy, 2007, 39(1): 36-40. DOI: 10.1055/s-2006-945148.

[5] Akutsu Y, Uesato M, Shuto K, et al. The overall prevalence of metastasis in T1 esophageal squamous cell carcinoma: a retrospective analysis of 295 patients[J]. Ann Surg, 2013, 257(6):1032-1038. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31827017fc.

[6] Suzuki G, Yamazaki H, Aibe N, et al. Endoscopic submucosal dissection followed by chemoradiotherapy for superficial esophageal cancer: choice of new approach[J]. Radiat Oncol, 2018,13(1):246. DOI: 10.1186/s13014-018-1195-7.

[7] Takahashi K, Hashimoto S, Mizuno KI, et al. Management decision based on lymphovascular involvement leads to favorable outcomes after endoscopic treatment of esophageal squamous cell carcinoma[J]. Endoscopy, 2018,50(7):662-670. DOI: 10.1055/s-0043-124433.

[8] Lorenzo D, Barret M, Leblanc S, et al. Outcomes of endoscopic submucosal dissection for early oesophageal squamous cell neoplasia at a Western centre[J]. United European Gastroenterol J, 2019, 7(8): 1084-1092. DOI: 10.1177/2050640619852260.

[9] Kitagawa Y, Uno T, Oyama T, et al. Esophageal cancer practice guidelines 2017 edited by the Japan Esophageal Society: part 2[J]. Esophagus, 2019, 16(1): 25-43. DOI: 10.1007/s10388-018-0642-8.

[10] Hölscher AH, Bollschweiler E, Schröder W, et al. Prognostic impact of upper, middle, and lower third mucosal or submucosal infiltration in early esophageal cancer[J]. Ann Surg, 2011, 254(5): 802-807; discussion 807-808. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182369128.

[11] Xue L, Ren L, Zou S, et al. Parameters predicting lymph node metastasis in patients with superficial esophageal squamous cell carcinoma[J]. Mod Pathol, 2012,25(10):1364-1377. DOI: 10.1038/modpathol.2012.89.

[12] Ajani JA, D′Amico TA, Bentrem DJ, et al. Esophageal and esophagogastric junction cancers, version 2.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019,17(7):855-883. DOI: 10.6004/jnccn.2019.0033.

[13] Tsou YK, Lee CH, Le PH, et al. Adjuvant therapy for pT1a-m3/pT1b esophageal squamous cell carcinoma after endoscopic resection: esophagectomy or chemoradiotherapy? A critical review[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2020, 147: 102883. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2020.102883.

[14] Wang S, Huang Y, Xie J, et al. Does delayed esophagectomy after endoscopic resection affect outcomes in patients with stage T1 esophageal cancer? A propensity score-based analysis [J]. Surg Endosc, 2018, 32(3): 1441-1448. DOI: 10.1007/s00464-017-5830-4.

[15] Tanaka T, Ueno M, Iizuka T, et al. Comparison of long-term outcomes between esophagectomy and chemoradiotherapy after endoscopic resection of submucosal esophageal squamous cell carcinoma[J]. Dis Esophagus, 2019, 32(12): doz023. DOI: 10.1093/dote/doz023.

[16] Ikeda A, Hoshi N, Yoshizaki T, et al. Endoscopic submucosal dissection (ESD) with additional therapy for superficial esophageal cancer with submucosal invasion[J]. Intern Med, 2015, 54(22): 2803-2813. DOI: 10.2169/internalmedicine.54.3591.

[17] Koterazawa Y, Nakamura T, Oshikiri T, et al. A comparison of the clinical outcomes of esophagectomy and chemoradiotherapy after noncurative endoscopic submucosal dissection for esophageal squamous cell carcinoma[J]. Surg Today, 2018, 48(8): 783-789. DOI: 10.1007/s00595-018-1650-y.

[18] Yang AJ, Choi SH, Byun HK, et al. Management of Clinical T1N0M0 Esophageal Cancer[J]. Gut Liver, 2019, 13(3): 315-324. DOI: 10.5009/gnl18254.

·读 者 · 作 者 · 编 者·

《中华消化内镜杂志》对来稿中统计学处理的有关要求

1.统计研究设计：应交代统计研究设计的名称和主要做法。如调查设计（分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究）；实验设计（应交代具体的设计类型，如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等）；临床试验设计（应交代属于第几期临床试验，采用了何种盲法措施等）。主要做法应围绕4个基本原则（随机、对照、重复、均衡）概要说明，尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

2.资料的表达与描述：用$\bar{x}\pm s$表达近似服从正态分布的定量资料，用$M(Q_1, Q_3)$或M(IQR)表达呈偏态分布的定量资料；用统计表时，要合理安排纵横标目，并将数据的含义表达清楚；用统计图时，所用统计图的类型应与资料性质相匹配，并使数轴上刻度值的标法符合数学原则；用相对数时，分母不宜小于20，要注意区分百分率与百分比。

3.统计学分析方法的选择：对于定量资料，应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的，选用合适的统计学分析方法，不应盲目套用t检验和单因素方差分析；对于定性资料，应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件以及分析目的，选用合适的统计学分析方法，不应盲目套用χ^2检验。对于回归分析，应结合专业知识和散布图，选用合适的回归类型，不应盲目套用简单直线回归分析，对具有重复实验数据的回归分析资料，不应简单化处理；对于多因素、多指标资料，要在一元分析的基础上，尽可能运用多元统计学分析方法，以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理的解释和评价。

4. 统计结果的解释和表达：当$P<0.05$（或$P<0.01$）时，应说明对比组之间的差异有统计学意义，而不应说对比组之间具有显著性（或非常显著性）的差别；应写明所用统计学分析方法的具体名称（如：成组设计资料的t检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的q检验等），统计量的具体值（如t值，χ^2值，F值等）应尽可能给出具体的P值；当涉及到总体参数（如总体均数、总体率等）时，在给出显著性检验结果的同时，再给出95%可信区间。