

内镜黏膜下剥离术在食管早期癌及癌前病变治疗中的价值

王 伟 何晓荣^① 王域玲 施新岗* 李兆申

(上海长海医院消化内科, 上海 200433)

【摘要】 目的 探讨内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)治疗食管早期癌及癌前病变的安全性、有效性。**方法** 回顾性分析 2012 年 3 月~2014 年 8 月接受 ESD 治疗的 171 例食管早期癌及癌前病变的临床资料, 分析病灶特征、ESD 技术特征、术中与术后并发症及处理、术后复发等指标。**结果** 171 例均顺利完成 ESD 治疗, 平均手术时间 65.0 min(12~272 min)。术中穿孔 5 例(2.9%), 术后延迟性出血 3 例(1.8%), 术后延迟性穿孔 1 例(0.6%)。病灶整块切除 165 例(96.5%), 完整切除 159 例(93.0%)。术后病理提示高级别上皮内瘤变 85 例(49.7%), 高分化癌 70 例(40.9%), 中分化癌 16 例(9.4%)。9 例(5.3%)因基底部切缘和(或)脉管癌细胞累及追加外科手术。术后 2 个月食管狭窄 37 例(21.6%), 其中切除范围<1/2 周的患者术后食管狭窄发生率为 2.3%(2/86), 1/2 周~3/4 周为 30.0%(15/50), >3/4 周为 45.8%(11/24), 全周型为 81.8%(9/11)。重度食管狭窄 19 例(11.1%), 均接受扩张治疗, 平均扩张 1.9 次(1~6 次), 其中 12 例因扩张效果欠佳行食管金属支架置入术, 平均支架置入 2.2 次(1~6 次)。术后平均随访 40.4 月(24~54 个月), 复发 6 例(3.5%), 均接受二次内镜治疗。**结论** ESD 治疗食管早期病变是安全有效的。大面积 ESD 术后食管狭窄发生率高, 往往需要多次食管扩张或支架置入治疗。术后病理是判断病灶完整切除的重要依据, 定期内镜随访是监测病灶残留与复发的有效手段。

【关键词】 食管早期癌; 癌前病变; 内镜黏膜下剥离术

文献标识:A 文章编号:1009-6604(2017)05-0393-05

doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2017.05.003

On Value of Endoscopic Submucosal Dissection in the Treatment of Early Esophageal Cancer and Precancerous Lesions

Wang Wei*, He Xiaorong, Wang Yuling*, et al. * Department of Gastroenterology, Shanghai Changhai Hospital, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Shi Xingang, E-mail: shixg1022@sina.com

【Abstract】 Objective To evaluate the safety and effectiveness of endoscopic submucosal dissection (ESD) in the treatment of early esophageal cancer (EEC) and precancerous lesions. **Methods** Clinical data of 171 patients who underwent ESD for EEC and precancerous lesions in our center from March 2012 to August 2014 were reviewed, with emphasis on the features of esophageal lesions, the technique features of ESD, intraoperative and post-operative complications and post-operation recurrence. **Results** The 171 patients received ESD treatment smoothly, with an intraoperative perforation rate of 2.9% (5/171), a delayed hemorrhage rate of 1.8% (3/171), and a delayed perforation rate of 0.6% (1/171). The en bloc resection rate was 96.5% (165/171) and the complete resection rate was 93.0% (159/171). Pathological results showed 85 cases of high grade intraepithelial neoplasia (49.7%), 70 cases of well differentiated carcinoma (40.9%), and 16 cases of moderately differentiated carcinoma (9.4%). Nine patients (5.3%) received an additional surgical operation due to involvement of cancer tissues at the bottom of the focus. A total of 37 patients developed esophageal stenosis at two months after operation (21.6%). The occurrence rate of esophageal stenosis was 2.3% (2/86) for a resection range <1/2 circumference, 30.0% (15/50) for a range between 1/2 and 3/4 circumference, and 45.8% (11/24) for a range larger than 3/4 circumference, while those who underwent circumferential resection had an occurrence rate of 81.8% (9/11). The serious stenosis rate after operation was 11.1% (19/171). All the 19 patients received dilation treatment with an average dilation times of 1.9 (1~6), and 12 patients received stent implantation simultaneously with an average treatment times of 2.2 (1~6). Follow-ups ranged for 24~54 months (average, 40.4 months) showed 6 cases of recurrence(3.5%) which received a second endoscopic treatment. **Conclusions** ESD is safe and effective in the treatment of early-stage esophageal lesions. In terms of large-scale esophageal lesions, the occurrence rate of esophageal stenosis is high and repeated dilation treatment and stent implantation

* 通讯作者, E-mail: shixg1022@sina.com

① (南通大学附属海安医院消化内科, 南通 226600)

are often required. Regular endoscopic follow-up after operation is effective to monitor residual tumor and local recurrence.

【Key Words】 Early esophageal cancer; Precancerous lesions; Endoscopic submucosal dissection

近年来,随着电子染色内镜、放大内镜等内镜技术的快速发展与应用,食管早期癌及癌前病变的诊断率越来越高。以内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection,ESD)为代表的微创治疗技术使得食管早期病变能够得到完整切除,极大地改变了早期食管病变的治疗模式,提高了患者的生存质量。但早期食管病变的内镜诊疗中仍然存在一些突出问题,如术后食管狭窄的预防与处理、术后复发的处理等。本研究系统回顾 2012 年 3 月~2014 年 8 月接受 ESD 治疗的 171 例早期食管病变患者的病例资料、ESD 治疗过程及术后随访情况,重点分析病灶特征、ESD 技术特征、术中与术后并发症、术后复发等指标,探讨 ESD 在食管病变治疗中的安全性、有效性及存在问题,以期 ESD 的顺利开展及早期食管病变的治疗方式选择提供更多依据。

1 临床资料与方法

1.1 一般资料

本组 171 例,男 122 例,女 49 例。年龄 41~80 岁,平均 62.0 岁。均因反酸、烧心、胸骨后不适等症状行胃镜及超声胃镜检查,提示食管局部黏膜层增厚,表面充血、粗糙,病变位于食管上段 26 例(15.2%),食管中段 93 例(54.4%),食管下段 52 例(30.4%);病变累及范围 < 1/2 周 86 例(50.3%),1/2~3/4 周 50 例(29.2%),> 3/4 周 24 例(14.0%),全周 11 例(6.4%)。活检病理提示:中重度不典型增生 113 例,黏膜内癌 58 例。

病例选择标准:超声内镜提示病变局限于黏膜层和没有淋巴结转移的黏膜下层病变实施 ESD 治疗。

1.2 手术器械

胃镜:日本 Olympus 公司 GIF-Q260J。
相关试剂:2% 卢戈液,甘油果糖氯化钠注射液。
ESD 附件:日本 Olympus 公司注射针(NM-4L-1),一次性黏膜切开刀(Dual Knife,KD-650L),IT 刀(IT Knife,KD-611L),透明帽(D-201-11804),电凝钳(Coagrasper Hemostatic Forceps,FD-410LR),止血夹(HX-610-090L,HX-600-135L),CO₂ 气泵(UCR),德国 ERBE 公司高频电发生器(VIO 200D)。

1.3 手术方法

病灶标记:距病灶边缘 5 mm 进行标记,对于环周型病变,只对上下缘进行环形标记。
黏膜下注射:使病灶充分抬举,病灶抬举不佳时,应重新评估 ESD 治疗的可行性。
环周切开:自病灶肛侧端先切开,逐渐向口侧端环切,切开时应于标记点外侧进行,以防病灶残留。
黏膜下剥离:充分利用透明帽保持黏膜层与固

有肌层分开后进行剥离,术中对于较粗的血管需使用电凝钳预处理,以防严重出血影响视野及严重并发症。

创面处理:病变剥离后,对创面上可能发生渗血部位采用电凝钳处理,必要时用止血夹夹闭;对局部剥离较深、肌层有裂隙者应予止血夹夹闭。

1.4 标本处理

切除后的标本用生理盐水冲洗干净后用细针将其展平并固定于平板上,标注口侧端及肛侧端方向,记录病灶大小,必要时行卢戈液染色,判断病变切除的完整性。将固定的标本浸泡于 10% 福尔马林液后送病理。

1.5 术后处理

术后第 1 天禁食,监测血压、脉搏、呼吸等生命体征,观察头颈部、胸部有无皮下气肿,进行必要的实验室和影像学检查,如临床表现及相关检查无异常,术后第 2 天可进流食。

1.6 随访

ESD 治疗后 3、6 和 12 个月定期随访,行内镜及相关检查。若无残留病灶、复发,此后每年随访 1 次;对于有残留、复发者,根据具体情况再次行内镜检查或追加外科手术切除,每 3 个月随访 1 次。

1.7 统计学方法

采用 SPSS21.0 软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组比较采用独立样本 *t* 检验,多组比较采用 One-way ANOVA,两两比较采用 LSD,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术情况

171 例均在气管插管静脉麻醉下顺利完成 ESD 治疗,手术时间 12~272 min,(65.0 ± 47.2) min,中位数 46 min。其中小于 1/2 周的手术时间小于其他各组(*P* < 0.01);不同深度病变的手术时间无明显差异(*P* > 0.05),见表 1。

表 1 不同病变深度和手术范围的 ESD 手术时间比较

项目	手术时间(min)	<i>t</i> (<i>F</i>)值	<i>P</i> 值
病变深度		<i>t</i> = -0.510	0.611
黏膜内(<i>n</i> = 140)	64.1 ± 45.6		
黏膜下(<i>n</i> = 31)	68.9 ± 55.0		
手术范围		<i>F</i> = 7.524	0.000
小于 1/2 周①(<i>n</i> = 86)	49.6 ± 42.6		
1/2 周~3/4 周②(<i>n</i> = 50)	74.8 ± 47.4		
3/4 周~全周③(<i>n</i> = 24)	86.6 ± 49.6		
全周④(<i>n</i> = 11)	93.1 ± 34.7		

不同手术范围的两两比较:*P*₁₋₂ = 0.002,*P*₁₋₃ = 0.000,*P*₁₋₄ = 0.003,*P*₂₋₃ = 0.290,*P*₂₋₄ = 0.221,*P*₃₋₄ = 0.690

术中无严重出血发生,术中食管穿孔 5 例(2.9%),均在病变切除后予止血夹夹闭,未发生纵隔气肿、皮下气肿、纵隔感染等并发症。3 例(1.8%)术后 24 小时内发生延迟性出血,表现为呕血、黑便,均在内镜下成功止血。1 例(0.6%)术后 1 周发生延迟性穿孔,表现为发热,CT 提示食管周围包裹性积液,予禁食、抗炎、补液治疗 1 周后好转。

2.2 术后情况

术后病理诊断高级别上皮内瘤变(high grade

intraepithelial neoplasia, HGIN)85 例(49.7%),高分化癌 70 例(40.9%),中分化癌 16 例(9.4%)。整块切除 165 例(96.5%)。完整切除 159 例(93.0%);12 例非完整切除病例中,9 例因基底部切缘和(或)脉管癌细胞累及追加外科手术,2 例侧切缘阳性行术后内镜评估及补救治疗后选择定期随访,1 例切缘阴性的分块切除选择定期随访(表 2)。

表 2 12 例非完整切除病灶的术后处理

病例	病灶深度	病理类型	整块切除	切缘累及	基底部累及	脉管侵犯	神经侵犯	追加手术
1	黏膜内	高分化癌	是	是	否	否	否	否
2	黏膜下	高分化癌	是	是	否	否	否	否
3	黏膜下	高分化癌	是	是	是	否	否	是
4	黏膜下	高分化癌	是	否	是	否	否	是
5	黏膜下	高分化癌	是	否	是	是	否	是
6	黏膜下	高分化癌	否	否	是	否	否	是
7	黏膜下	高分化癌	否	否	是	是	否	是
8	黏膜下	高分化癌	否	否	否	否	否	否
9	黏膜下	中分化癌	是	否	是	是	否	是
10	黏膜下	中分化癌	否	否	是	否	否	是
11	黏膜下	中分化癌	否	否	是	否	否	是
12	黏膜下	中分化癌	否	否	是	否	否	是
合计			6	3	9	3	0	9

术后 2 个月内镜复查发现食管狭窄 37 例(21.6%),其中 18 例(10.5%)为轻度狭窄(内镜下食管局部变细,但内镜可通过,患者无明显吞咽困难症状),19 例(11.1%)为重度狭窄(内镜下食管管腔狭窄,内镜无法通过,患者有明显的吞咽困难症状)。ESD 切除病变范围小于 1/2 周的患者食管狭窄发生率为 2.3%(2/86),1/2 周~3/4 周为 30.0%(15/50),>3/4 周为 45.8%(11/24),全周型病变为 81.8(9/11)。19 例重度狭窄患者均行内镜下扩

张治疗,平均扩张 1.9 次(1~6 次),其中 12 例因扩张效果欠佳行食管金属支架置入术,平均支架置入治疗 2.2 次(1~6 次)。

171 例术后平均随访时间 40.4 月(24~54 个月)。复发 6 例(3.5%),复发时间平均 18.7 月(6~40 个月),其中 5 例行第 2 次 ESD 治疗,1 例因病变区域瘢痕化严重,行射频消融(radiofrequency ablation,RFA)治疗(表 3)。

表 3 6 例复发病灶的术后处理

病例	病灶深度	病理类型	完整切除	复发时间(月)	处理方法
1	黏膜内	HGIN	是	6	ESD
2	黏膜内	高分化癌	是	12	ESD
3	黏膜内	高分化癌	是	40	ESD
4	黏膜内	高分化癌	是	24	ESD
5	黏膜内	高分化癌	是	18	RFA
6	黏膜内	中分化癌	是	12	ESD

3 讨论

近年来,随着内镜诊疗技术的不断提高及内镜治疗器械的快速发展,ESD 在临床上的应用越来越

广泛,ESD 以其创伤小、手术时间短、术后恢复快、治疗费用低等优势,已经成为消化道早期病变的有效治疗手段^[1]。但 ESD 在食管病变的治疗中仍存在一些问 题,如较大范围 ESD 术后出现难治性食管狭

窄、部分术后复发患者再次内镜治疗时面临的瘢痕化等;因此,如何合理选择大范围食管病变的治疗方式、如何处理术后难治性并发症,都需要进一步研究。

目前,ESD 在食管早期病变治疗中的价值是值得肯定的。国外研究^[2,3]报道,食管病变 ESD 的整块切除率为 90%~100%,完整切除率为 87.9%~97.4%,原位复发率为 0~3%。本研究病灶整块切除率 96.5% (165/171),完整切除率 93.0% (159/171),术后复发率 3.5% (6/171),与国外研究结果相似。ESD 术中并发症主要包括出血、穿孔^[4,5]。出血是 ESD 治疗过程中最常见的并发症,发生率为 3%~7%^[6,7],大多均可在内镜下成功止血,一般不影响内镜操作。延迟性出血多发生在术后 2 周以内,发生率为 3%~4%^[8,9]。本研究均未出现难治性大出血,仅有 3 例(1.8%)术后 24 小时发生延迟性出血,均在内镜下成功止血。穿孔是 ESD 的严重并发症,若未及时发现并处理,可导致皮下及纵隔气肿、纵隔感染等严重情况。Mizushima 等^[10]报道 ESD 术中穿孔发生率为 6.7% (9/134);Suzuki 等^[11]报道 ESD 术后延迟性穿孔率为 0.1% (7/4943)。本研究术中穿孔 5 例(2.9%),术后 1 周延迟性穿孔 1 例(0.6%),与国外研究结果相似。5 例术中穿孔均在内镜下使用止血夹夹闭,同时由于手术过程中采用 CO₂ 气体注入,少量 CO₂ 气体漏出至纵隔、腹腔间隙会被很快吸收,5 例术后均未出现明显疼痛不适症状,CO₂ 对 ESD 操作及患者术后恢复具有重要价值^[12]。

较大范围食管 ESD 术后食管狭窄的发生率较高,是 ESD 术后的难治性并发症。鞠辉等^[13]研究认为病变范围 >3/4 周是发生术后食管狭窄的危险因素。本研究结果显示,切除范围 <1/2 周的术后食管狭窄发生率为 2.3%,1/2 周~3/4 周为 30.0%,>3/4 周为 45.8%,全周型为 81.8%,手术切除范围越大,术后食管狭窄的发生率越高。术后食管狭窄多在 ESD 术后 1 个月内发生,探条或球囊扩张是目前食管 ESD 术后狭窄最基本的治疗方法,但食管 ESD 术后狭窄单次扩张常无法有效缓解^[14,15]。反复扩张不仅为患者带来极大的痛苦和经济负担,而且增加穿孔、出血风险。Ezoe 等^[16]提出食管 ESD 术后进行预防性球囊扩张,一般于术后 3~7 天进行首次扩张,每周 1 次直至病变愈合,这种措施可以降低术后食管狭窄发生率(59% vs. 92%, $P=0.04$),减少狭窄形成后的处理时间(29 d vs. 78 d, $P=0.04$)。Wen 等^[17]报道对 >3/4 周的食管 ESD 术后使用全覆膜金属支架可降低狭窄发生率(18.2% vs. 72.7%, $P<0.05$)。本研究 19 例术后出现明显的吞咽困难症状,内镜检查发现内镜不能通过的严重狭窄,均行食管扩张治疗,平均扩张

1.9 次(1~6 次);其中 12 例行支架置入,由于支架移位及支架两端局部黏膜增生导致支架再次狭窄等问题,患者往往需要多次调整支架位置,甚至更换支架,支架置入平均 2.2 次(1~6 次)。尽管在多次治疗后食管狭窄的吞咽困难症状得以缓解,但患者经受多次手术和痛苦,费用高。因此,对于较大范围尤其是全周型病变是否选择 ESD 治疗,应综合考虑患者意愿、经济条件及耐受度等因素。

术后病理是判断病变完整切除及制定后续治疗与随访的重要依据,本组 9 例存在基底部切缘和(或)脉管癌细胞累及,提示病变浸润较深,有淋巴转移可能,追加外科根治性手术;2 例存在侧切缘癌细胞累及,可能与术中病变范围标记偏差及术中未沿标记点外侧缘切除有关,均于术后行内镜评估及补救治疗;1 例切缘阴性的分块切除病灶因未发现病灶残留及深度浸润的证据,选择定期随访。

术后随访是 ESD 治疗的重要环节。本研究 171 例随访平均 40.4 月,复发 6 例(3.5%),复发时间平均 18.7 月(6~40 个月),其中 5 例行再次 ESD 治疗,1 例由于病变区域瘢痕化严重行射频消融治疗。因此,术后依据病理制定详细、完备的随访计划,是监测术后病灶残留、局部复发的有效手段^[18]。再次内镜治疗是复发患者的重要治疗手段,但术区瘢痕化是影响手术难度的重要因素,尤其对于瘢痕化严重、范围广的患者,再次 ESD 导致的出血及穿孔风险明显增加,射频消融可能是更为安全、有效的治疗手段。

综上所述,ESD 治疗早期食管病变是安全、有效的,完备、精确的术前评估是确保手术顺利进行的关键。对较大范围的食管病变进行 ESD 治疗必然面临术后难治性食管狭窄问题,因此应充分考虑患者意愿、经济条件及耐受度等因素后确定是否选择 ESD 治疗。术后随访是 ESD 治疗过程中的关键一环,是评估 ESD 疗效、监测术后病灶残留与复发的有效手段,依据术后病理为患者制定个性化、完备的随访计划是疗效的重要保障。

参考文献

- 1 Barnes JA, Willingham FF. Endoscopic management of early esophageal cancer. *J Clin Gastroenterol*, 2015, 49(8): 638-646.
- 2 Ono S, Fujishiro M, Koike K. Endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal neoplasms. *World J Gastrointest Endosc*, 2012, 4(5): 162-166.
- 3 Repici A, Hassan C, Carlino A, et al. Endoscopic submucosal dissection in patients with early esophageal squamous cell carcinoma: results from a prospective Western series. *Gastrointest Endosc*, 2010, 71(4): 715-721.
- 4 Yamamoto H. Technology insight: endoscopic submucosal dissection of gastrointestinal neoplasms. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2007, 4(9): 511-520.

5 Facciorusso A, Antonino M, Di Maso M, et al. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: a meta-analysis. *World J Gastrointest Endosc*, 2014, 6 (11): 555 - 563.

6 Kakushina N, Fujishiro M. Endoscopic submucosal dissection for gastrointestinal neoplasms. *World J Gastroenterol*, 2008, 14 (19): 2962 - 2967.

7 Joh DH, Park CH, Jung S, et al. Safety and feasibility of simultaneous endoscopic submucosal dissection for multiple gastric neoplasias. *Surg Endosc*, 2015, 29 (12): 3690 - 3697.

8 Chio KD, Jung HY, Lee GH, et al. Application of metal hemoclips for closure of endoscopic mucosal resection-induced ulcers of the stomach to prevent delayed bleeding. *Surg Endosc*, 2008, 22 (12): 1882 - 1886.

9 Na S, Ahn JY, Choi KD, et al. Delayed bleeding rate according to the Forrest classification in second-look endoscopy after endoscopic submucosal dissection. *Dig Dis Sci*, 2015, 60 (10): 3108 - 3117.

10 Mizushima T, Kato M, Iwanaga I, et al. Technical difficulty according to location, and risk factors for perforation, in endoscopic submucosal dissection of colorectal tumors. *Surg Endosc*, 2015, 29 (1): 133 - 139.

11 Suzuki H, Oda I, Sekiguchi M, et al. Management and associated factors of delayed perforation after gastric endoscopic submucosal dissection. *World J Gastroenterol*, 2015, 21 (44): 12635 - 12643.

12 Ezoe Y, Muto M, Horimatsu T, et al. Efficacy of preventive

Endoscopic balloon dilation for esophageal stricture after endoscopic resection. *J Clin Gastroenterol*, 2011, 45: 222 - 227.

13 鞠 辉, 钟芸诗, 姚礼庆, 等. 早期食管癌内镜黏膜下剥离术后食管狭窄的危险因素分析. *中华消化内镜杂志*, 2013, 30 (6): 310 - 314.

14 Takhashi H, Arimura Y, Okahara S, et al. Risk of perforation during dilation for esophageal strictures after endoscopic resection in patients with early squamous cell carcinoma. *Endoscopy*, 2011, 43 (3): 184 - 189.

15 马丽梅, 张 银, 钱 云, 等. 内镜黏膜下注射糖皮质激素联合扩张术治疗早期食管癌内镜黏膜下剥离术后狭窄的初步探索. *中国微创外科杂志*, 2014, 14 (8): 732 - 734.

16 Ezoe Y, Muto M, Horimatsu T, et al. Efficacy of preventive endoscopic balloon dilation for esophageal stricture after endoscopic resection. *J Clin Gastroenterol*, 2011, 45 (3): 222 - 227.

17 Wen J, Yang Y, Liu Q, et al. Preventing stricture formation by covered esophageal stent placement after endoscopic submucosal dissection for early esophageal cancer. *Dig Dis Sci*, 2014, 59 (3): 658 - 663.

18 Tsujii Y, Nishida T, Nishiyama O, et al. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal neoplasms: a multicenter retrospective cohort study. *Endoscopy*, 2015, 47 (9): 775 - 783.

(收稿日期: 2016 - 07 - 23)

(修回日期: 2016 - 12 - 06)

(责任编辑: 王惠群)