

早期食管癌的内镜下治疗进展*

温越 综述 李渊 丁士刚** 审校

(北京大学第三医院消化科,北京 100191)

文献标识:A 文章编号:1009-6604(2018)09-0839-03

doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2018.09.018

食管癌是一种高发病率和预后不良的消化道恶性肿瘤,出现区域和(或)远隔转移的食管癌 5 年生存率不到 20%^[1,2]。早期食管癌指病变局限于黏膜层或黏膜下层。由于局限于黏膜层的病变淋巴结转移风险为 0~3%,而浸润至黏膜下层时淋巴结转移风险可升至 30%,亦有观点认为早期食管癌仅指局限于黏膜层的肿瘤^[3,4]。有研究指出,外科手术和内镜治疗早期食管癌的疗效相当,而后者有更高的安全性^[5,6]。因此,内镜下治疗是早期食管癌治疗中非常重要的部分。本文综述早期食管癌内镜下治疗的进展。

1 内镜下切除

最开始用于治疗早期食管癌的切除方式是内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR),主要步骤包括标记、黏膜下注射和切除。之后出现内镜下透明帽法黏膜切除(cap-assisted endoscopic mucosal resection, EMR-C)和内镜下套扎辅助黏膜切除(ligation assisted endoscopic mucosal resection, EMR-L),前者通过内镜前端透明帽负压吸引,将病灶吸入帽内切除,后者在使用套扎器帽将病灶吸入后,将套扎器送入病灶根部形成假息肉后切除,避免黏膜下注射这一步骤^[7]。EMR 操作相对简单、快捷,主要用于黏膜内癌的切除,其并发症发生率约为 4.8%,主要为出血(3.1%)、穿孔(0.7%)和狭窄(1.6%)^[8]。对于浸润深度不超过黏膜固有层的早期食管癌,EMR 术后 5 年生存率可达 97%^[9]。然而,对于直径>2 cm 的病变,EMR 难以做到整块切除,需行分片切除,这将影响术后病理的评估,并可能导致肿瘤复发率升高^[10]。

对于直径较大的病变,传统的 EMR 分片切除操作时间较长,作为改良,运用改装后的曲张静脉结扎器实现多次套扎切除的多环黏膜套扎切除术(multi-

band mucosectomy, MBM) 逐渐发展。MBM 免去黏膜下注射这一操作,且该装置包含 6 枚结扎器,可实现连续 6 次病变切除,避免切除过程中频繁退镜操作,缩短手术时间,经济成本低于 EMR-C,而治疗的安全性和有效性与 EMR-C 相当^[11,12]。对于 Barrett 食管相关的高度异型增生和早期腺癌,若为平坦型黏膜病灶,直径 2~3 cm,分化程度在中分化以上,可予 MBM 治疗;局限于黏膜固有层以内的高或中分化食管鳞状细胞癌,若无淋巴或脉管转移,亦可行 MBM^[12]。Wang 等^[13]对 135 例早期食管癌及癌前病变行 MBM,仅发生 1 例穿孔,在平均 27.75 月的随访期中,局部复发率为 2%(3/135),无死亡,提示 MBM 复发率低。Scholvinck 等^[14]报道一个新的 MBM 设备,通过改良套扎器帽和结扎器牵引线,将圈套器置于帽的近内镜侧,在体外试验中证明拥有更好的内镜视野,内镜器械通过更加顺畅,且有更强的负压吸引力,它的作用有待体内试验进一步证实。

为实现大块病变的整块切除,内镜下黏膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)逐渐用于早期食管癌的治疗。关于 ESD 适应证^[3,9]:在西方国家,浸润深度不超过黏膜层的早期食管癌可行内镜下切除,超过上皮层的肿瘤需追加辅助治疗;在日本,浸润深度不超过黏膜固有层的肿瘤为绝对适应证,侵及黏膜肌层或黏膜下层浅层的肿瘤若无明显淋巴结转移和远隔转移证据,属相对适应证;在我国,浸润深度不超过黏膜下层浅层且无脉管内浸润证据的高、中分化鳞状细胞癌,Barrett 食管伴不典型增生或癌变,不能耐受外科手术治疗且浸润深度超过黏膜下层浅层或为低分化食管癌的患者可行 ESD 治疗。Guo 等^[15]对 ESD 和 EMR 的疗效和安全性指标进行 meta 分析,结果显示:ESD 的整块切除率和治愈性切除率分别为 97.1% 和 92.3%,显著高于 EMR 的 49.3% 和 52.7% ($P < 0.001$),局部复发率

* 基金项目:科技部重点研发计划项目(2016YFA0201404)

** 通讯作者, E-mail: dingshigang222@163.com

显著低于 EMR (ESD 0.3%, EMR 11.5%, $P < 0.001$), 二者在出血发生率方面无显著性差异, 但 ESD 组手术时间和穿孔发生率显著高于 EMR 组。

为减少 ESD 并发症, 缩短手术时间, 新的辅助措施或设备逐渐研发。Dobashi 等^[16]报道 20 例美司钠辅助黏膜下剥离的 ESD, 在常规黏膜下注射后向黏膜下层注射 2~8 ml 10% 美司钠溶液, 以软化黏膜下层结缔组织实现机械剥离, 减少电切剥离的操作, 未出现穿孔或不可控制的出血, 手术时间较传统 ESD 显著缩短, 且获得 100% 整块切除和 95% 治愈性切除。Fujinami 等^[17]使用鹿角虫刀 (stag beetle knife, SB 刀)——一种剪刀样切除器——对 17 例病变进行 ESD, 并与 21 例传统 ESD 组进行比较, 结果显示 SB 组并发症发生率低 (0 vs. 45%), 操作时间短 (中位时间 70 min vs. 92 min, $P = 0.019$), 而整块切除率等疗效性指标无明显差异。Yamaguchi 等^[18]报道 1 例使用 SB 刀对食管憩室内早期食管癌成功实施 ESD。Kitagawa 等^[19]使用一种改良 IT 刀, 即 IT knife Nano, 对 103 例早期食管癌行 ESD, 取得 100% 完整切除率, 并发症发生率为 2%。上述新设备和措施的临床效果还有待更多试验结果证实。

内镜下隧道黏膜剥离术 (endoscopic submucosal tunnel dissection, ESTD) 是近年才开始用于治疗早期食管癌的新术式^[20]。该术式不需对病灶行环周切开, 而仅切开肛侧及口侧黏膜, 于黏膜下层建立隧道, 在隧道中进行注射和剥离, 实现对病灶的切除。因注射和剥离操作可于隧道中进行, 且可使用透明帽行钝性分离, ESTD 操作较传统 ESD 有更好的手术视野, 病灶剥离时间缩短且操作安全性提高, 使该术式对周径超过 1/3 环周或直径 > 2 cm 的病变切除更具优势^[21,22]。Zhai 等^[22]综述 ESTD 的疗效和安全性指标, 其汇总整块切除率、治愈性切除率、局部复发率、出血发生率和穿孔发生率分别是 97.8%、85.6%、3.3%、4.4%、1.1%, 这些数据与 ESD 相当, 而 ESTD 的剥离速度更快。对于近环周的病变, 行单隧道 ESTD 存在剥离后黏膜塌陷影响隧道内术野的问题, 对此提出内镜下多隧道黏膜剥离术 (endoscopic submucosal multi-tunnel dissection, ESMTD), 通过建立 2 条甚至更多条隧道, 将大面积的病变划为小份, 获取良好术野, 保证有效剥离, 并对术中所见血管及时处理, 现有研究报道治愈性切除率为 86.7%~100%^[23,24]。

随着内镜下切除技术不断提高, 可切除的病变面积也逐渐增大, 术后食管狭窄的问题随之而来, 切除范围 $> 3/4$ 环周的病变术后狭窄发生率可达 90% 以上^[25]。局部注射曲安奈德或术后口服泼尼松龙可能预防术后狭窄, 其中局部注射又分为术后即刻注射和术后第 3、7、10 天注射 2 种方法。为验证激素预防狭窄的有效性、安全性以及注射和口服在给

药途径上的优劣, 日本正开展一项多中心随机 III 期临床试验^[26]。口腔黏膜上皮细胞板移植技术可能成为预防狭窄的新方法, 该技术通过将采集的口腔黏膜上皮细胞进行培养形成细胞板后, 在 ESD 术后移植到创面上以预防狭窄, 促进溃疡愈合, 但该技术存在运输、经济上的困难有待解决^[25,27]。内镜下气囊扩张 (endoscopic balloon dilatation, EBD) 广泛用于治疗内镜下切除术后食管狭窄, 该方法通过气囊压力扩张狭窄部位以治疗狭窄, 成功率可达 90% 以上, 但需反复多次操作, 且存在出血、穿孔等风险^[28]。对于反复 EBD 后仍存在术后狭窄的病例, 临时支架置入可能缓解狭窄^[29]。内镜下径向切开技术 (endoscopic radial incision and cutting method, ERIC) 可能成为新的术后狭窄治疗方法^[28]。

2 内镜下辅助治疗

除内镜下切除技术外, 还有一些辅助治疗技术用于治疗早期食管癌, 包括射频消融 (radiofrequency ablation, RFA)、光动力治疗 (photodynamic therapy, PDT)、冷冻治疗 (cryotherapy) 等。

RFA 是通过电磁波的热效应达到对病变组织损伤的效果, 在西方国家广泛用于 Barrett 食管相关肿瘤病变的治疗, 常在使用 EMR 对可见肿瘤病灶实施切除后, 使用 RFA 对剩余 Barrett 食管上皮进行治疗^[30]。一项多中心模拟对照试验比较 RFA 和模拟操作对伴异型增生的 Barrett 食管的治疗效果, 结果显示对低级别和高级别异型增生, RFA 完全根治率分别为 90.5% 和 81%, 显著高于对照组 (22.7% 和 19%)^[31]。因 RFA 的治疗深度仅至黏膜肌层, 故其穿孔发生率低, 最常见并发症为食管狭窄, 发生率为 5%~9%^[31]。

PDT 是利用食管病变区域光敏剂浓聚, 在患者口服光敏剂后, 通过对病变区域进行激光照射从而达到治疗目的。该方法用于伴有异型增生的 Barrett 食管的治疗^[10]。Tanaka 等^[32]对 38 例早期食管鳞状细胞癌行 PDT, 获得 87% 的完全根治率, 但复发率达 18%。PDT 的不良反应较多, 主要包括光过敏反应、食管狭窄、呕吐、胸痛等, 发生率可达 94%^[33]。随着 RFA 技术的广泛运用, PDT 的使用逐渐减少^[10]。

冷冻治疗通过液氮或液体二氧化碳使病变组织快速冷冻从而达到组织损伤的目的, 多用于不耐受手术的姑息治疗或内镜治疗失败的补救治疗^[10]。Dumot 等^[34]对 30 例高级别异型增生或黏膜内癌行冷冻治疗, 应答 (病变降级或消除) 率达 90%。

此外, 辅助治疗还有氩离子凝固术 (argon plasma coagulation, APC)、热探头治疗等, 但由于这些疗法治疗效果比较表浅, 通常不用于单独治疗早期食管癌^[7]。

3 小结

近年来,内镜下治疗已越来越多地运用到早期食管癌的治疗,我国作为食管癌高发国家,也在逐渐规范化内镜下治疗的流程和方法,相信在未来,内镜治疗将成为早期食管癌的主要选择。

参考文献

- 1 Wheeler JB, Reed CE. Epidemiology of esophageal cancer. *Surg Clin North Am*, 2012, 92(5):1077-1087.
- 2 Peery AF, Dellon ES, Lund J, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology*, 2012, 143(5):1179-1187.
- 3 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). *胃肠病学*, 2015, 20(4):220-240.
- 4 Japan Esophageal Society. Japanese classification of esophageal cancer, 11th edition. *Esophagus*, 2017, 14(1):1-36.
- 5 Wani S, Drahos J, Cook MB, et al. Comparison of endoscopic therapies and surgical resection in patients with early esophageal cancer: a population-based study. *Gastrointest Endosc*, 2014, 79(2):224-232.
- 6 Ngamruengphong S, Wolfsen HC, Wallace MB. Survival of patients with superficial esophageal adenocarcinoma after endoscopic treatment vs surgery. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11(11):1424-1429.
- 7 Patel V, Burbridge RA. Endoscopic approaches for early-stage esophageal cancer: current options. *Curr Oncol Rep*, 2015, 17(1):421.
- 8 Kato H, Nakajima M. Treatments for esophageal cancer: a review. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 61(6):330-335.
- 9 内镜黏膜下剥离术专家协作组. 消化道黏膜病变内镜黏膜下剥离术专家共识. *中华胃肠外科杂志*, 2012, 15(10):1083-1086.
- 10 Barnes JA, Willingham FF. Endoscopic management of early esophageal cancer. *J Clin Gastroenterol*, 2015, 49(8):638-646.
- 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. *中华胃肠外科杂志*, 2012, 15(9):913-917.
- 12 Espinel J, Pinedo E, Ojeda V, et al. Multiband mucosectomy for advanced dysplastic lesions in the upper digestive tract. *World Gastrointest Endosc*, 2015, 7(4):370-380.
- 13 Wang Z, Lu H, Wu L, et al. Long-term outcomes of endoscopic multiband mucosectomy for early esophageal squamous cell neoplasia: a retrospective single-centre study. *Gastrointest Endosc*, 2016, 84(6):893-899.
- 14 Scholvinck DW, Belghazi K, Pouw RE, et al. In vitro assessment of the performance of a new multiband mucosectomy device for endoscopic resection of early upper gastrointestinal neoplasia. *Surg Endosc*, 2016, 30(2):471-479.
- 15 Guo HM, Zhang XQ, Chen M, et al. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for superficial esophageal cancer. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(18):5540-5547.
- 16 Dobashi A, Goda K, Sumiyama K, et al. A feasibility study of chemically assisted endoscopic submucosal mechanical dissection using mesna for superficial esophageal squamous cell carcinomas. *Surg Endosc*, 2015, 29(11):3373-3381.
- 17 Fujinami H, Hosokawa A, Ogawa K, et al. Endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal neoplasms using the stag beetle knife. *Dis Esophagus*, 2014, 27(1):50-54.
- 18 Yamaguchi T, Kuwai T, Iio S, et al. Endoscopic submucosal dissection using a stag beetle knife for early esophageal cancer in lower esophageal diverticula. *Gastrointest Endosc*, 2015, 82(3):566-567.
- 19 Kitagawa Y, Suzuki T, Hara T, et al. Safety and efficacy of endoscopic submucosal dissection using IT knife nano with clip traction method for early esophageal squamous cell carcinoma. *Surg Endosc*, 2018, 32(1):450-455.
- 20 令狐恩强, 杨杰, 张永潮, 等. 利用经口隧道技术切除 2.5cm 以上病变的可行性研究. *中华腔镜外科杂志*, 2011, 4(5):394-396.
- 21 Linghu EQ, Feng X, Wang X, et al. Endoscopic submucosal tunnel dissection for large esophageal neoplastic lesions. *Endoscopy*, 2013, 45(1):60-62.
- 22 Zhai YQ, Li HK, Linghu EQ. Endoscopic submucosal tunnel dissection for large superficial esophageal squamous cell neoplasms. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(1):435-445.
- 23 Gan T, Yang JL, Zhu LL, et al. Endoscopic submucosal multi-tunnel dissection for circumferential superficial esophageal neoplastic lesions (with video). *Gastrointest Endosc*, 2016, 84(1):143-146.
- 24 杨文娟, 岳辉, 何锋坚, 等. 内镜多隧道黏膜下剥离术治疗大面积早期食管癌的临床研究(含视频). *中华消化内镜杂志*, 2016, 33(5):304-307.
- 25 Kawaguchi K, Kurumi H, Takeda Y, et al. Management of strictures after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal cancer. *Ann Transl Med*, 2017, 5(8):184.
- 26 Mizutani T, Tanaka M, Eba J, et al. A phase III study of oral steroid administration versus local steroid injection therapy for the prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection (JCOG 1217, Steroid EESD P3). *Jpn J Clin Oncol*, 2015, 45(11):1187-1190.
- 27 Ohki T, Yamato M, Ota M, et al. Prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection using tissue-engineered cell sheets. *Gastroenterology*, 2012, 143(3):582-588.
- 28 Lian JJ, Ma LL, Hu JW, et al. Endoscopic balloon dilatation for benign esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection for early esophageal neoplasms. *J Dig Dis*, 2014, 15(5):224-229.
- 29 Yamasaki T, Tomita T, Takimoto M, et al. Esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection treated successfully by temporary stent placement. *Clin J Gastroenterol*, 2016, 9(6):337-340.
- 30 Alvarez Herrero L, van Vilsteren FG, Pouw RE, et al. Endoscopic radiofrequency ablation combined with endoscopic resection for early neoplasia in Barrett's esophagus longer than 10 cm. *Gastrointest Endosc*, 2011, 73(4):682-690.
- 31 Tuttle R, Nurkin SJ, Hochwald SN. Ablative therapy for esophageal dysplasia and early malignancy: focus on RFA. *Biomed Res Int*, 2014, 2014:642063.
- 32 Tanaka T, Matono S, Nagano T, et al. Photodynamic therapy for large superficial squamous cell carcinoma of the esophagus. *Gastrointest Endosc*, 2011, 73(1):1-6.
- 33 Overholt BF, Lightdale CJ, Wang KK, et al. Photodynamic therapy with porfimer sodium for ablation of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: international, partially blinded, randomized phase III trial. *Gastrointest Endosc*, 2005, 62(4):488-498.
- 34 Dumot JA, Vargo JJ 2nd, Falk GW, et al. An open-label, prospective trial of cryospray ablation for Barrett's esophagus high-grade dysplasia and early esophageal cancer in high-risk patients. *Gastrointest Endosc*, 2009, 70(4):635-644.

(收稿日期:2018-02-25)

(修回日期:2018-03-26)

(责任编辑:王惠群)