

## · 论著 ·

# 内镜黏膜下剥离术治疗黏膜肌层或下层食管癌的短期疗效分析

李斌 杨煜 孙益峰 华荣 叶波 顾海勇 李志刚

**【摘要】** **目的** 探讨内镜黏膜下剥离术(ESD)治疗黏膜肌层或黏膜下层侵犯食管鳞癌的指证选择和早期结果。**方法** 收集上海市胸科医院食管外科 2014 年 6 月—2017 年 6 月行 ESD 治疗的食管鳞癌患者资料,选取其中病理侵犯深度至黏膜肌层或黏膜下层(T1a-M3~T1b)的 22 例患者,病变位于食管中段 16 例,食管下段 6 例。分析患者的一般资料、术后并发症、综合治疗以及短期随访结果。**结果** 22 例食管鳞癌患者中,行 R0 切除 10 例(45.5%);R1 切除 12 例,其中基底切缘阳性 3 例,侧切缘阳性 9 例;标本病理分型 T1a-M<sub>3</sub> 9 例(40.9%),T1b 13 例(59.1%)。术后中位随访时间 6.0 个月,随访过程中并发食管狭窄行内镜下扩张术 3 例(13.6%)。术后再治疗患者 7 例,4 例接受挽救性手术(其中 1 例为术后 6 个月复发后再次手术),3 例接受放化疗。手术切除情况与肿瘤浸润深度相关( $P=0.0274$ ),与病变长度无相关性( $P=0.2659$ )。**结论** ESD 切除结合放化疗可作为黏膜肌层或黏膜下层侵犯早期食管癌的治疗选择,手术切除情况与肿瘤浸润深度密切相关,与病变长度无相关性。

**【关键词】** 早期食管癌; 黏膜肌层; 黏膜下层; 内镜黏膜下剥离术; 短期疗效

**Retrospective analysis of short-term results of endoscopic submucosal dissection in the treatment of superficial esophageal cancer invading into the muscularis mucosa or submucosa** Li Bin, Yang Yu, Sun Yifeng, Hua Rong, Ye Bo, Gu Haiyong, Li Zhigang. Department of Thoracic Surgery, Section of Esophageal Surgery, Shanghai Chest Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200030, China

Corresponding author: Li Zhigang, Email: zhigang.li@shchest.org

**【Abstract】** **Objective** To discuss the choices and early results of endoscopic submucosal dissection (ESD) treatment of muscularis mucosal or submucosal invasion of esophageal squamous cell carcinoma. **Methods** The clinical data of patients with esophageal squamous cell carcinoma undergoing ESD surgery in Shanghai Chest Hospital between June 2014 and June 2017 were reviewed. The pathological invasion of 22 cases is the muscularis mucosa or submucosa (T1a-M3-T1b). In 16 cases the lesions were located in the middle esophagus and 6 cases in the lower esophagus. The general information, postoperative complications, comprehensive treatment, and short-term follow-up results were analyzed. **Results** Among 22 cases, 10 cases (45.5%) underwent R0 resection, and 12 cases underwent R1 resection, including 3 cases of basal margin positive, 9 cases of lateral margin positive; there were 9 cases (40.9%) of T1a-M3 of the pathological type of specimens, and 13 cases (59.1%) of T1b. The follow-up time was 0.9-19.9 months, and the median time was 6 months. 3 cases (13.6%) underwent endoscopic dilatation during esophageal stenosis. In 7 patients who were followed up for surgery, 4 patients received salvage surgery (1 case receiving recurrent surgery after 6 months), and 3 patients received radiotherapy and chemotherapy. Surgical resection was associated with depth of tumor invasion ( $P = 0.0274$ ) and had no correlation with lesion length ( $P=0.2659$ ). **Conclusions** ESD combined with chemoradiotherapy can be regarded as a good choice for the treatment of superficial esophageal cancer invading into the muscularis mucosa or submucosa. The resection rate is closely related to the depth of tumor invasion, and is not

related to the length of the lesion.

**【Key words】** Superficial esophageal cancer; Muscularis mucosa; Submucosa; Endoscopic submucosal dissection; Short-term result

随着内镜诊断及人们对内镜筛查重视程度的提高,早期食管癌的检出率不断提高<sup>[1,2]</sup>。T1 期浅表性食管癌不同分期在病理特点、治疗方案、远期疾病进程方面存在很大差异。食管癌黏膜内癌(T1a-M1、M2)病变局限、淋巴结转移率低,是国内外认可内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)治疗的绝对适应证<sup>[3,4]</sup>,其治疗效果满意、远期随访复发率低、生存期长;黏膜肌层或黏膜下浅层病变(T1a-M3、T1b-SM1)淋巴结转移率明显增高,有报道分析可达到 11.8%~24%<sup>[5,6]</sup>,是 ESD 治疗的相对适应证,远期存在一定的复发风险,5 年生存率亦有明显降低;而黏膜下中层及深层病变(T1b-SM2、SM3)由于存在较高的淋巴结转移率,并不被推荐采用 ESD 治疗,只在患者一般状况比较差、无法耐受手术或拒绝外科手术时采用,属 ESD 治疗的可拓展适应证。国内学者<sup>[4]</sup>认为,ESD 术后病理提示黏膜下浸润深度 >200 μm、有脉管浸润、低分化或未分化癌、垂直切缘阳性等是作为追加放疗和化疗及外科手术的指征。目前,针对黏膜肌层或黏膜下层食管病变 ESD 治疗以及术后再治疗方案选择上仍存有一定争议。本文回顾性分析了上海市胸科医院食管外科 2014 年 6 月—2017 年 6 月行 ESD 治疗的 74 例患者的临床资料,其中属于食管癌侵犯黏膜肌层或黏膜下层病变 22 例,分析这组患者手术及后续治疗情况,总结短期随访结果,评估以内镜下治疗为主综合治疗黏膜肌层或黏膜下层食管癌的可行性。

## 资料与方法

### 一、临床资料

1. 病例来源:收集上海市胸科医院食管外科 2014 年 6 月—2017 年 6 月行 ESD 治疗的 74 例食管鳞癌患者的临床资料。

### 2. 病例纳入和排除标准

(1) 纳入标准:①病理侵犯深度至黏膜肌层或黏膜下层(T1a-M3~T1b)的患者;②术后病理明确均为食管鳞状上皮癌。

(2) 排除标准:区域淋巴结转移及合并消化道其他肿瘤患者。

3. 入选病例:根据病例纳入和排除标准,共入选 22 例食管鳞癌患者。其中男性 18 例,女性 4 例;年龄 51~82 岁,平均(65.9±9.0)岁;病变位于食管中段 16 例(72.7%),食管下段 6 例。

## 二、ESD 治疗

1. 治疗前筛选:所有患者入院后行普通食管镜、超声内镜或卢戈液染色等检查,了解病灶的大小、浸润深度和性质等,并在内镜下给予巴黎分级。行胸腹部 CT 或 PET 扫描检查以排除区域淋巴结转移,对可疑早期食管癌及癌前病变者行 ESD 治疗。

2. 治疗方法:患者全身麻醉,气管插管,普通胃镜、卢戈液染色确定病变范围,超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)确定病变的浸润深度,再次判断是否为 ESD 指征。标志:用海博刀在距离病变边缘 5 mm 处正常黏膜烧灼出白色标志点。局部注射及黏膜切开:沿标志点给予足够黏膜下层注射生理盐水+亚甲蓝+1:1 000 000 肾上腺素,使黏膜充分隆起,使用爱尔博 T 型海博刀,设置参数:内镜电 Q,电切效果 3、切割宽度 3、时间间隔 3、电凝效果 2、功率 50,进行电凝标记,然后从远端处进行切割,并不断注水隆起,当局部切开后用钛夹绑手术用丝线夹住近端切开的黏膜,从体外牵拉丝线保持手术视野清晰,切除过程中反复用生理盐水+亚甲蓝+1:1 000 000 肾上腺素黏膜下注射,剥离过程中用肾上腺素盐水冲洗止血并以电凝止血,环形切开后逐步分离病变黏膜,牵拉丝线完整取出切除病灶。送病理:展开标本,卢戈液染色观察标本边缘着色情况,拍照,甲醛溶液浸泡固定后送病理检查。病理标本采用连续切片法,将标本进行全层病理检查。

### 三、术后处理及随访

患者术后禁食 1~2 d,常规补液、应用质子泵抑制剂,病灶切除较大的加用抗生素及止血药。观察有无皮下气肿及出血征象,随访胸腹部体征。如无特殊情况,次日流质饮食 1 d,后由半流质逐步过渡

至软食,1~2 周后恢复正常饮食。术后第 1 和第 3 个月复查胃镜,观察创面愈合情况,同时行 EUS 检查明确病灶有无残留或复发,之后每半年随访 1 次;每半年至一年行颈胸部增强 CT 检查,了解食管病变及区域淋巴结转移情况。

#### 四、挽救性治疗

高危患者(包括手术切缘阳性、病理结果为低分化鳞癌)建议给予挽救性治疗。

1. 手术:胸腹腔镜辅助或机器人胸腹腔镜辅助下经颈胸腹三切口食管癌根治+胃代食管术(Mckoen术)。

2. 放疗和化疗:放疗方案为总剂量 50 Gy,25 次分割,5 d/周;化疗方案为顺铂( $70 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ ,第 1 天和第 29 天)+5-氟尿嘧啶( $700 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ ,第 1~4 天和第 29~32 天)。放化疗过程中定期监测血常规和肝肾功能。

#### 五、统计学分析

采用 SPSS 15.0 统计学软件处理数据。计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较行独立样本 *t* 检验;计数资料用例数(%)进行描述,组间比较采用 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、手术切除和病理分型

22 例食管鳞癌患者中,R0 切除 10 例(45.5%);R1 切除 12 例(54.5%),其中基底切缘阳性 3 例,侧切缘阳性 9 例。标本病理分型 T1a-M<sub>3</sub> 9 例(40.9%),T1b 13 例(59.1%)。

### 二、术后随访和治疗

术后随访时间 0.9~19.9 个月,中位随访时间 6.0 个月。随访过程中并发食管狭窄行内镜下扩张术 3 例(13.6%)。术后再治疗患者 7 例,4 例接受挽救性手术(其中 1 例为术后 6 个月复发,行再次手术),3 例接受放化疗。本组患者随访过程中均未出现死亡病例,R1 切除患者中有 1 例在随访 6 个月时出现局部肿瘤复发,行外科手术治疗后常规随访中。外科手术组与放化疗组中均未见复发病例(表 1)。

### 三、手术切除与肿瘤浸润、病变长度的关系

R0 切除组与 R1 切除组的肿瘤浸润深度比

较,差异有统计学意义( $P = 0.0274$ );但两组间病变长度比较,差异无统计学意义( $P = 0.2659$ )(表 2)。

表 1 一般病例资料

临床特征	例数(%)
性别	
男性	18(81.8)
女性	4(18.2)
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	65.9±9.0
肿瘤位置	
食管中段	16(72.7)
食管下段	6(27.3)
病变长度(cm, $\bar{x} \pm s$ )	2.3±1.1
肿瘤病理亚型	
T1a M3	9(40.9)
T1b	13(59.1)
手术切除情况	
R0	10(45.5)
R1	12(54.5)
基底缘阳性	3(25.0)
侧切缘阳性	9(75.0)
术后随访时间(月,中位数)	6.0
术后再治疗	
复发后挽救性手术	1(4.5)
挽救性手术	3(13.6)
放化疗	3(13.6)
食管狭窄扩张	3(13.6)

表 2 ESD 患者手术切除情况与肿瘤浸润深度和病变长度的关系

手术切除情况	肿瘤浸润深度[例(%)]		变长度 (cm, $\bar{x} \pm s$ )
	T1a M3	T1b	
R0 切除(10 例)	7(70.0)	3(30.0)	2.6±0.8
R1 切除(12 例)	2(16.7)	10(83.3)	2.0±1.3
统计量			$t = 1.1445$
<i>P</i> 值	0.0274		0.2659

## 讨 论

早期食管癌是指病变局限于黏膜层和黏膜下层,不伴有淋巴结转移的食管癌。近年来,随着超声内镜、窄带成像及碘染色等内镜诊断技术的发展,早

期食管癌在内镜筛查过程中检出率不断提高,为疾病早期治疗提供了良好时机<sup>[1,2,7,8]</sup>。早期食管癌常用的内镜切除技术主要包括内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)、ESD 等。EMR 技术最早是由切除结肠无蒂息肉的方法发展而来,日本内镜专家于 20 世纪 90 年代开始使用此技术治疗早期食管癌及胃癌,此后逐渐被欧美国家以致全世界所接受。日本食管协会制定的食管 EMR 的绝对适应证为病灶不超过黏膜肌层,范围 <2/3 周,长度 <3 cm 且数目 <3 个。有研究表明<sup>[9,10]</sup>,早期食管癌浸润深度为 T1a-M1、M2 层时,EMR 术后 5 年生存率达到 97%,可以作为治疗的首选方式。但是 EMR 对于病灶长度 >2 cm 的病变只能分片切除,从而导致难以获得完整的组织学病理,影响术后病理的评估。对于病变范围不清或多发的复杂病变,EMR 可能导致病变残留,从而导致复发率增加。Oyama 等<sup>[11]</sup>自 2000 年开始将 ESD 引入早期食管癌的治疗,由于 ESD 手术方式的改进,ESD 的有效性明显优于 EMR,且基本可完成整块切除,得到完整的组织学病理,虽然 ESD 手术风险较 EMR 高,现仍然被公认为是目前治疗早期食管癌的首选方法<sup>[8]</sup>。

对于病变局限于 T1a-M1、M2 的早期食管癌患者来说,国内外多个内镜学会指南均推荐作为 ESD 手术的绝对适应证。而对于病变深度至 T1a-M3~T1b 的患者,目前尚无统一的治疗建议。《中国早期食管癌筛查及内镜诊治专家共识意见》<sup>[4]</sup>认为:病变侵犯黏膜肌层(M3)或黏膜下浅层(SM1)但未发现淋巴结转移,>3/4 环周病变的患者可作为 ESD 治疗的相对适应证;对于病变浸润至黏膜下深层(T1b-SM2、SM3)、患者一般情况差、无法耐受或拒绝外科手术的可作为 ESD 治疗的扩展适应证。尤为重要,随着人口老龄化程度的增大,老年食管癌患者比例增加,相应的外科手术并发症发生率和病死率也明显增加,内镜下治疗深层早期食管癌可作为一个适当的选择。另一方面,放化疗也是治疗食管鳞状细胞癌的重要方式。一些研究表明,对于食管癌 I 期及 II 期患者,放化疗主要通过控制肿瘤局部和远处复发取得与外科手术相近的远期疗效。Murakami 等<sup>[12]</sup>报道,对于表浅食管癌患者,放化疗可以取得 70% 的 3 年局部控制率和 83% 的 3 年生存率,这与传统外科手术疗效相当。

国外已有一些研究尝试将 ESD 联合放化疗作为黏膜下食管癌的治疗方式<sup>[13-16]</sup>。Mochizuki 等<sup>[14]</sup>的研究发现,对于 14 例 M3 或 T1b 的患者,接受 ESD 联合放化疗后,经过平均 45 个月的随访,无一例出现复发、转移及食管癌相关性死亡。Lee 等<sup>[15]</sup>报道了 10 例黏膜下食管癌患者,6 例在 ESD 术后再次接受了食管切除术、3 例接受了放射治疗、1 例接受了化学治疗,平均随访 22 个月后均未发现复发及转移。Kawaguchi 等<sup>[16]</sup>的研究认为,对于 M3 或 T1b 的食管鳞状细胞癌,ESD 联合放化疗是一种有效而安全的治疗手段。

在我们的研究中,手术完整切除率(R0)较其他研究报道低,主要原因在于本研究入组患者均为 T1a-M3~T1b 患者,肿瘤病变浸润较深,增加了完整切除的难度。我们的研究中也发现手术完整切除率与肿瘤病变浸润程度密切相关,T1b 患者 R0 切除率明显低于 T1a-M3 患者。同时,我们也发现 R0 切除率与病变长度并无明显相关性,提示病变长度并非 ESD 手术的绝对禁忌指征。国内学者<sup>[4]</sup>将黏膜下浸润深度 >200  $\mu\text{m}$ 、有脉管浸润、低分化或未分化癌、垂直切缘阳性等作为追加放疗、化疗及外科手术的指征。所以,在我们研究中,对于肿瘤分化程度低、R1 切除患者,均建议追加外科手术或放化疗,其中有 2 例 R1 切除患者和 1 例低分化鳞癌患者于 1 个月后行外科手术;有 3 例 R1 切除患者行局部病灶放疗;此外,R1 切除患者中还有 6 例拒绝行进一步手术及放化疗干预,正在密切随访中。目前,除 1 例复发再手术患者外,其余患者随访均未发现肿瘤局部复发。因为随访时间有限,本研究尚不能证明 ESD 联合放化疗可作为深层早期食管癌治疗的首要选择,有待进一步长时间观察以及随机对照研究来证实。

#### 参 考 文 献

- 1 Yamasaki Y, Takenaka R, Hori K, et al. Tolerability of magnifying narrow band imaging endoscopy for esophageal cancer screening [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(9): 2793-2799.
- 2 Kuraoka K, Hoshino E, Tsuchida T, et al. Early esophageal cancer can be detected by screening endoscopy assisted with narrow-band imaging (NBI) [J]. *Hepatogastroenterology*, 2009, 56(89): 63-66.

- 3 Kuwano H, Nishimura Y, Oyama T, et al. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Carcinoma of the Esophagus April 2012 edited by the Japan Esophageal Society [J]. *Esophagus*, 2015, 12: 1-30.
- 4 马丹, 杨帆, 廖专, 等. 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]. *中国实用内科杂志*, 2015, (04): 320-337.
- 5 Li B, Chen H, Xiang J, et al. Prevalence of lymph node metastases in superficial esophageal squamous cell carcinoma [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 146(5): 1198-1203.
- 6 Qi X, Li M, Zhao S, et al. Prevalence of metastasis in T1b esophageal squamous cell carcinoma: a retrospective analysis of 258 Chinese patients [J]. *J Thorac Dis*, 2016, 8(5): 966-976.
- 7 Thosani N, Singh H, Kapadia A, et al. Diagnostic accuracy of EUS in differentiating mucosal versus submucosal invasion of superficial esophageal cancers: a systematic review and meta-analysis [J]. *Gastrointest Endosc*, 2012, 75(2): 242-253.
- 8 Yip HC, Chiu PW. Endoscopic diagnosis and management of early squamous cell carcinoma of esophagus [J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(Suppl 8): S689-S696.
- 9 Makuuchi H. Endoscopic mucosal resection for mucosal cancer in the esophagus [J]. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2001, 11(3): 445-458.
- 10 Ballard DD, Choksi N, Lin J, et al. Outcomes of submucosal (T1b) esophageal adenocarcinomas removed by endoscopic mucosal resection [J]. *World J Gastrointest Endosc*, 2016, 8(20): 763-769.
- 11 Oyama T, Tomori A, Hotta K, et al. Endoscopic submucosal dissection of early esophageal cancer [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2005, 3(7 Suppl 1): S67-70.
- 12 Yamada K, Murakami M, Okamoto Y, et al. Treatment results of chemoradiotherapy for clinical stage I (T1N0M0) esophageal carcinoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 64(4): 1106-1111.
- 13 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.
- 14 Mochizuki Y, Saito Y, Tsujikawa T, et al. Combination of endoscopic submucosal dissection and chemoradiation therapy for superficial esophageal squamous cell carcinoma with submucosal invasion [J]. *Exp Ther Med*, 2011, 2(6): 1065-1068.
- 15 Lee HJ, Lee H, Park JC, et al. Treatment strategy after endoscopic resection of superficial esophageal squamous cell carcinoma: a single institution experience [J]. *Gut Liver*, 2015, 9(6): 714-719.
- 16 Kawaguchi G, Sasamoto R, Abe E, et al. The effectiveness of endoscopic submucosal dissection followed by chemoradiotherapy for superficial esophageal cancer [J]. *Radiat Oncol*, 2015, 10: 31.

(收稿日期:2017-09-10)

(本文编辑:周珠凤)

李斌, 杨煜, 孙益峰, 等. 内镜黏膜下剥离术治疗黏膜肌层或下层食管癌的短期疗效分析[J]. *中华胸部外科电子杂志*, 2017, 4(4): 213-217.

中华医学会