文章编号:1000-5404(2014)03-0199-04

专家述评

早期食管癌:内镜治疗或是外科治疗?



房殿春 (400038 重庆,第三军医大学西南医院全军消化病研究所)

[关键词] 早期食管癌;癌前病变;内镜黏膜下剥离术;外科治疗
[中图法分类号] R735.1 [文献标志码] A

Early esophageal cancer: endoscopic therapy or surgical therapy ?

Fang Dianchun (Institute of Gastroenterology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] In the past years, endoscopic therapy for early esophageal cancer has been gained gradual acceptance worldwide. Endoscopic therapy can improve long-term outcomes of patients with superficial esophageal cancer, and produce fewer complications than esophagectomy. However, it should be kept in mind that the widespread endoscopic mucosal resection can cause strictures, especially when more than two thirds of the circumference is removed. It should ideally be restricted to less than two thirds of the esophageal circumference in order to reduce the risk of strictures, but all visible lesions should be resected. Strictures resulting from mucosal resection respond well to dilation. In addition, the most significant drawbacks of using endoscopic mucosal resection as a curative treatment is the reliability of pre-procedure assessment of the depth of invasion of the neoplasia, as well as the recognition of the lymph node involvement. The improvement of diagnostic methods, especially endoscopic ultrasonography (EUS), will allow careful selection of patients, and minimize the risk of undertreatment. Technical improvement of the devices and the possibility of avoiding significant strictures after mucosal resection will increase its use. Endoscopic treatment should be preferred over surgical treatment for management of most patients with high-grade dysplasia or mucosal cancer in the esophagus. The purpose of this article is to review the application of endoscopic techniques in the diagnosis and treatment of early esophageal cancer and bring forward some points worth noting in the process.

[**Key words**] early esophageal cancer; precancerous lesions; endoscopic submucosal dissection; surgical therapy

Corresponding author: Fang Dianchun, Tel: 86-23-68754480, E-mail: fangdianchun@hotmail.com

食管癌是世界范围内常见的恶性肿瘤之一,发病率位居恶性肿瘤第 8 位,2008 年新发病例统计数字达 48.4 万[1]。我国是食管癌高发区,发病率位居恶性肿瘤第 5 位,发病率为 22.14/10 万,是食管癌病死率最高的国家之一[2]。早期诊断及治疗食管癌可明显降低患者病死率,改善患者预后。早期食管癌是指癌组织局限于食管黏膜下层以内,未累及肌层,无淋巴结转移。早期食管癌手术治疗后,原位癌或重度异型增生几乎全部治愈,Ⅰ和ⅡA 期手术治愈率为 80%;而进展期患者手术治疗后 5 年生存率低于 10%[3]。因此,食管癌的早诊断和早治疗对降低病死率,提高患者生存质量至关重要。

[通信作者] 房殿春,男,博士,主任医师,教授,博士生导师。担任中华医学会消化病学会常务委员、消化内镜学会顾问、中国医师协会消化医师分会常务委员、中国医促会胃病专委会副会长、重庆市医学会理事、重庆市医学会消化专科分委会名誉主任委员等学术职务;并担任《J Dig Dis》《中华消化杂志》《中华消化内镜杂志》《中华胰腺病杂志》《第三军医大学学报》等十余种杂志编委或副主编。主持国家自然科学基金项目 8 项。获国家科技进步二等奖 1 项,省部级科技进步一、二等奖 14 项。被评为国家有突出贡献中青年专家,全国百篇优秀博士论文指导教师,解放军总后勤部科技银星,重庆市首批学术技术带头人。以第一作者或通信作者发表论文 700 余篇,主编专著 10 部。主要从事胃黏膜癌变分子机制和防治以及胃肠动力障碍性疾病诊治方面的研究。电话:(023) 68754480,E-mail:fangdianchun@hotmail.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20131129.1810.009.html(2013-11-29)

1 早期食管癌的内镜诊断

目前,早期食管癌的诊断主要靠内镜和食管黏膜活组织病理检查。普通内镜下早期食管癌黏膜有3种特征性改变:(1)黏膜色泽的变化:黏膜会有白色区域和红色区域2种表现。其中,红色区域主要是以红色为主,一般边界较清晰,黏膜略微粗糙、浑浊;白色区域有稍隆起的黏膜白斑,且无光泽。(2)黏膜和血管的变化:相比于正常的食管黏膜,早期食管癌患者的黏膜会增厚,不再呈现出半透明状,黏膜下面的血管模糊,不能透见。(3)形态学的改变:早期食管癌的患者黏膜出现糜烂、斑块、粗糙和结节等不确定性的改变[4]。但早期食管癌,特别是癌前病变早期在常规内镜检查不易被发现,有研究显示常规内镜检查对癌前病变的漏诊高达40%[5]。随着内镜技术的飞速发展,涌现了色素内镜、放大内镜、超声内镜(endoscopic ultrasonography,EUS)、电子染色成像技术(诸如内镜窄带成像技术、智能电子分光比色技术、I-Scan技术)、荧光内镜、光学相干层析技术、细胞内镜系统等多种诊断方法,早期食管癌的诊断率有了明显提高。激光共聚焦内镜可以在内镜检查的同时实时观察消化道黏膜上皮细胞、腺体及血管等显微结构,获取类似病理组织学的显微内镜图像,可起到"光学活检"的作用[6-8]。该项技术的临床应用,标志着食管癌的内镜检查已完成从表层走向深层,从宏观走向微观,从形态学诊断迈向组织学诊断质的飞跃。

2 早期食管癌的外科治疗

以往早期食管癌主要采取外科手术治疗。开胸手术切除病变及消化道重建解决进食、改善症状最确实可靠,部分患者尚能达到长期生存,故外科手术是治疗食管癌的首选方法。如果全身情况良好,有较好的心、肺功能储备,无明显的远处转移征象者,可考虑开胸手术治疗。但是部分患者全身情况欠佳,心、肺功能差,虽患早期食管癌,仍不宜作开胸手术。

食管内翻拔脱术采用非开胸及不切开膈肌手术入路,将食管胃吻合口置于颈部的方式完成手术,避免了开胸对患者心、肺功能的影响,其手术创伤与单纯剖腹手术相当,很大程度地降低了手术创伤对患者的打击,从而为原本放弃手术切除的高龄及合并有较严重心、肺功能不全的患者创造了手术的机会,拓宽了食管癌治疗的手术指征[9]。但此种手术的缺点是转移的纵隔淋巴结得不到有效清除,对肿瘤明显外侵患者可引起大出血、气管撕裂等严重并发症,而且由于拔脱挤压可增加肿瘤扩散的概率,故应严格掌握手术指征。

进入20世纪90年代后,腹腔镜、胸腔镜等"镜下手术"得到了快速的发展,同时在上消化道外科领域中也得到了相应的发展和应用。食管癌手术可以分为胸腔镜下食管切除术、胸腔镜辅助下的食管切除术和纵隔镜下食管切除术。无论是哪一种手术,通过镜像的利用,与开胸手术相比减轻了开胸手术所引起的胸壁损伤,在一定程度上提高了手术的安全性,同时也减轻了患者术后的疼痛。所以,胸腔镜、纵隔镜使用的适应证均有逐步扩大的趋势。晚近,Cash等[10]采用腹腔镜经纵隔进行食管癌根治术,与开胸组比较,腔镜组的失血量、住院时间和主要并发症发生率诸方面均显著低于开胸手术组。

3 早期食管癌的内镜治疗

近年来,由于消化内镜技术的不断发展,使得过去只能通过外科手术治疗的一些疾病如早期消化道肿瘤、黏膜下肿瘤等,通过消化内镜下进行治疗成为可能。目前早期食管癌的内镜下治疗主要有以下几种切除技术。

3.1 内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection,EMR)

EMR是指在不伤害肌肉层以下(黏膜下层以下)组织的前提下,使用内镜将黏膜层切除至黏膜下层的深度并回收所切除部分的技术。具体的方法是于病灶的黏膜下层内注射药物形成液体垫后切取大块黏膜组织。EMR是在息肉切除术和黏膜注射术基础上发展的一种治疗手段,是先在病变根部进行黏膜下注射,将病变抬起,然后再进行切除。EMR具有诊断和治疗双重功能,主要用于切除无淋巴结转移和浸润的早期食管癌和癌前病变[11]。EMR的方法主要有2种:吸引切除法和非吸引切除法。吸引切除法包括透明帽辅助内镜黏膜切除术、套扎辅助内镜黏膜切除术、分片透明帽辅助内镜黏膜切除术和分片套扎辅助内镜黏膜切除术等手术方式;非吸引切除法包括直接电凝环切法、双孔道协助电凝环切法、切开电凝环切法、黏膜分次切除法及电凝环分片切除法[12]。以上各种操作方法的步骤虽略有不同,但其基本原则大体相同,其方法多是先进行黏膜下注射将黏膜层与固有肌层分离,然后切除局部隆起的黏膜。

3.2 内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection,ESD)

ESD是指利用各种电刀对大于2 cm的病变进行

黏膜下剥离的微创技术。ESD是在EMR基础上发展而来,但其更主要是强调黏膜下剥离过程。这一技术可以实现较大病变的整块切除,并提供准确的病理诊断分期。1996年日本学者首创使用顶端带有绝缘陶瓷圆球的电刀(insulated-tipped diathermic knife,简称IT刀)对>2 cm的早期胃癌病变进行黏膜下剥离一次性切除成功。此后,不同的学者又设计出钩型刀(Hook-knife)、三角刀(TT-knife)等用于ESD治疗。ESD操作程序主要包括以下步骤:首先确定并标记边界,黏膜下注射液体使病变组织充分抬举,肿瘤周边切开、肿瘤黏膜下层结缔组织的切除和术后基底的止血、防治穿孔处理[13]。由于内镜黏膜下层剥离术操作费时较长,故其注射液的选择多采用隆起保持时间长、止血效果好、组织损伤小的黏膜下注射溶液。沿肿瘤周边切开,一般从肿瘤远端开始,形成环绕病灶的切口,然后,进行黏膜下层结缔组织的剥离直至病变完整剥离。术后对暴露血管进行充分电凝处理。ESD也是一种较为普遍的治疗消化道早期肿瘤的新型内镜微创技术,与EMR相比,ESD在切除病变的大小、范围和形状方面所受限制较小,对多发病变、病变直径≥3 cm的早期食管病变可弥补EMR的不足。但目前ESD尚未普及,在该技术发展的初期,出血及穿孔发生率较高,因此要开展此项技术需要经验丰富的操作者、先进的设备和一定的病例积累。

3.3 内镜黏膜下隧道切除术(endoscopic submucosal tunnel dissection,ESTD)

ESTD是在经典ESD基础上的改进,是国内令狐恩强[14]从2009年5月开始,对于长度在4 cm以上,环绕食管四周的病变进行的内镜下切除技术。在环形切开上下切缘后,从上缘向下进行隧道式剥离,即先从黏膜下剥离使内镜直接从远端环切口穿出,再沿隧道两侧剥离黏膜,直到完全剥离病变,是治疗环状病变并得到管状标本的理想方法,克服了经典ESD切除食管环周病变后无法对切缘进行精确评估的缺点。

4 早期食管癌内镜治疗的优势与不足

与外科手术治疗比较,早期食管癌的内镜下EMR、ESD治疗存在明显优势,即创伤小,患者痛苦少,并发症明显降低,患者生活质量得以提高。文献[15]报道早期食管癌ESD的整块切除率为90.0%~100%,完整切除率为87.9%~97.4%。病变局限在上皮或黏膜固有层的患者其5年生存率为100%,而病变浸润深度超过黏膜固有层者则为85%[13]。早期食管癌经ESD切除后有较好的远期效果,与外科手术疗效相当[16]。

尽管早期食管癌的内镜下治疗具有较大的优势,但内镜下治疗的适应证受到一定的限制。我国于2012年制定的消化道黏膜病变ESD治疗专家共识中,早期食管癌的适应证包括以下几项:①大于15 mm的食管高级别上皮内瘤变。②早期食管癌:结合染色、放大内镜和EUS等检查,确定病变的范围和浸润深度,局限于M_1、M_2、M_3或SM_1且临床没有血管和淋巴管侵犯证据的高、中分化鳞癌。③伴有不典型增生和癌变的Barrett食管。④姑息性治疗,适于侵犯深度超过SM_1、低分化食管癌、心肺功能较差不能耐受手术的高龄患者及拒绝手术者,并需结合放疗[17]。对于病变范围累及食管全周或累及近全周的早期食管癌或癌前病变是否行ESD,日本医学界认为是一相对适应证,而国内尚未达成共识。学报本期刊登了我校新桥医院消化内科治疗病变范围累及食管环周3/4以上的近环周早期食管癌和癌前病变的经验,ESD剥离病变成功率为100%,术后无发生出血、穿孔、严重感染等并发症者,术后食管狭窄率为50%,经多次扩张后,取得满意的疗效。这是ESD治疗近环周早期食管癌和癌前病变的一种新尝试,为此类病变的内镜治疗积累了宝贵的经验[18]。但由于此类患者术后发生食管狭窄的频率高,术前应慎重权衡患者的利益和潜在风险,严格掌握操作适应证,采取必要的防范措施。对近环周早期食管癌和癌前病变如何治疗仍需进一步研究。

5 展望

随着内镜技术的进步和器械的改进,早期食管癌切除术术后出血和穿孔的发生率已较少见,但内镜下治疗手术后仍需注意2个问题:(1)术后食管狭窄。Ono等[19]研究表明切除范围超过食管周径3/4以上者,术后狭窄的发生率明显增高,环周切除的食管病变几乎都会发生食管腔的狭窄。Hanaoka等[20]研究为预防ESD治疗食管近环周病变术后狭窄,在ESD术后进行病灶内黏膜下层注射曲安奈德,与对照组比较,狭窄率明显降低。文献[21]报道通过反复食管球囊扩张成功治疗了食管ESD术后狭窄形成。(2)术后肿瘤的复发与转移。虽然内镜下EMR、ESD术已成为治疗早期食管癌的重要方法[22-24],但根据文献[25]报道,早期食管癌M_1和M_2期淋巴结转移率为4%,M_3和SM_1期淋巴结转移率为10%,SM_2和SM_3淋巴结转移率为30%~50%。因此术前准确评估浸润深度及判断有无

淋巴结和脉管转移,对选择内镜治疗或外科手术有重要价值。

日臻完善的早期食管癌内镜治疗技术在很大程度上避免了传统开胸手术,真正实现了安全、快速、有效、微创的治疗理念,既节约了医疗资源,又减轻了医疗负担。我们有理由认为对于无淋巴结转移和黏膜下浸润的早期食管癌,在内镜设备完善以及患者及家属知情同意的情况下,可采用内镜下治疗,从而代替传统的外科手术治疗[26]。

参考文献:

[1] Wheeler J B, Reed C E. Epidemiology of esophageal cancer[J]. Surg Clin North Am, 2012, 9(5): 1077 - 1087.

[2] Chen W, He Y, Zheng R, *et al*. Esophageal cancer incidence and mortality in China, 2009[J]. J Thorac Dis, 2013, 5(1): 19 - 26.

[3] Wang V S, Hornick J L, Sepulveda J A, *et al*. Low prevalence of submucosal invasive carcinoma at esophagectomy for high-grade dysplasia or intramucosal adenocarcinoma in Barrett's esophagus: a 20-year experience[J]. Gastrointest Endosc, 2009, 69(4): 777 - 783.

[4] 杨观瑞. 食管早期表浅癌的内镜诊断和治疗[J]. 中国肿瘤, 2000, 9(5): 218 - 219.

[5] Wang L D, Zhou Q, Gou R Y, *et al*. Reproducibility of an esophageal biopsy sampling procedure in a high-incidence area for esophageal cancer in northern China[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1996, 5(5): 405 - 406.

[6] Liu H, Li Y Q, Yu T, *et al*. Confocal laser endomicroscopy for superficial esophageal squamous cell carcinoma[J]. Endoscopy, 2009, 41(2): 99 - 106.

[7] Li W B, Zuo X L, Li C Q, *et al*. Diagnostic value of confocal laser endomicroscopy for gastric superficial cancerous lesions[J]. Gut, 2011, 60(3): 299 - 306.

[8] Li M, Zuo X L, Yu T, *et al*. Surface maturation scoring for oesophageal squamous intraepithelial neoplasia: a novel diagnostic approach inspired by first endomicroscopic 3-dimensional reconstruction[J]. Gut, 2013, 62(11): 1547 - 1555.

[9] Barreto J C, Posner M C. Transhiatal versus transthoracic esophagectomy for esophageal cancer[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(30): 3804 - 3810.

[10] Cash J C, Zehetner J, Hedayati B, *et al*. Outcomes following laparoscopic transhiatal esophagectomy for esophageal cancer[J]. Surg Endosc, 2013, [Epub ahead of print].

[11] Li H, Cheng J L, Dong N N, *et al*. Effects of Endoscopic Mucosal Resection in Patients with Low-Grade Intraepithelial Dysplasia of Esophageal Squamous Cells[J]. Dig Surg, 2013, 30(4/6): 302 - 308.

[12] 彭贵勇, 陈磊, 龙庆林, 等. 内镜皮圈套扎法黏膜切除术治疗早期食管癌的临床分析[J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(19): 2009 - 2011.

[13] 彭贵勇, 武育卫, 龙庆林, 等. 内镜黏膜下剥离术治疗食管肿瘤的临床价值[J]. 第三军医大学学报, 2009, 31(16): 1527 - 1529.

[14] 令狐恩强. 经口食管隧道技术剥离食管环周病变的方法总结[J]. 中华腔镜外科杂志: 电子版, 2011, 4(5): 340 - 341.

[15] 周平红, 蔡明琰, 姚礼庆. 消化道黏膜病变内镜黏膜下剥离术的专家共识意见[J]. 诊断学理论与实践, 2012, 11(5): 531 - 535.

[16] Das A, Singh V, Fleischer D E, *et al*. A comparison of endoscopic treatment and surgery in early esophageal cancer: an analysis of surveillance epidemiology and end results data[J]. Am J Gastroenterol, 2008, 103(6): 1340 - 1345.

[17] 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治疗专家共识[J]. 中华胃肠外科杂志, 2012, 15(10): 1083 - 1086.

[18] Bennett C, Vakil N, Bergman J, *et al*. Consensus statements for management of Barrett's dysplasia and early-stage esophageal adenocarcinoma, based on a Delphi process[J]. Gastroenterology, 2012, 143(2): 336 - 346.

[19] Ono S, Fujishiro M, Niimi K, *et al*. Predictors of postoperative stricture after esophageal endoscopic submucosal dissection for superficial squamous cell neoplasms[J]. Endoscopy, 2009, 41(8): 661 - 665.

[20] Hanaoka N, Ishihara R, Takeuchi Y, *et al*. Intralesional steroid injection to prevent stricture after endoscopic submucosal dissection for esophageal cancer: a controlled prospective study[J]. Endoscopy, 2012, 44(11): 1007 - 1011.

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

[22] 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.

[23] Saito Y, Takisawa H, Suzuki H, *et al*. Endoscopic submucosal dissection of recurrent or residual superficial esophageal cancer after chemoradiotherapy[J]. Gastrointest Endosc, 2008, 67(2): 355 - 359.

[24] Tokar J L, Haluszka O, Weinberg D S. Endoscopic therapy of dysplasia and early-stage cancers of the esophagus[J]. Semin Radiat Oncol, 2007, 17(1): 10 - 21.

[25] Lambert R. Diagnosis of esophagogastric tumors[J]. Endoscopy, 2004, 36(2): 110 - 119.

[26] Ngamruengphong S, Wolfsen H C, Wallace M B. Survival of patients with superficial esophageal adenocarcinoma after endoscopic treatment *vs* surgery[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013, 11(11): 1424 - 1429. e2.

(收稿:2013-10-15;修回:2013-11-24)

(编辑 王 红)